

N° d'ordre : 177

THÈSES

présentées

A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

pour obtenir

le Titre de DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

PAR

Georges GRENIER

Licencié ès-Sciences

PREMIERE THÈSE

Synthèse de nouveaux amino-éthers d'intérêt pharmacologique

DEUXIÈME THÈSE

Propositions données par la Faculté

Soutenues le **9 Juillet 1964** devant la Commission d'Examen

MM. J. CHOPIN

Président

H. PACHECO

J. DREUX

} Membres du Jury

LYON

Imprimerie BOSC Frères
42, quai Gailleton, 42

1963

THÈSES

présentées

A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

pour obtenir

le Titre de DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

PAR

Georges GRENIER

Licencié ès-Sciences

PREMIERE THÈSE

Synthèse de nouveaux amino-éthers d'intérêt pharmacologique

DEUXIÈME THÈSE

Propositions données par la Faculté

Soutenues le **9 Juillet 1964** devant la Commission d'Examen

MM. J. CHOPIN Président

H. PACHECO
J. DREUX } Membres du Jury

LYON

Imprimerie BOSC Frères
42, quai Gailleton, 42

1963



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554209_0014

UNIVERSITE DE LYON

FACULTE DES SCIENCES

Doyens honoraires

MM. LONGCHAMBON, DOUIN, MOUSSA, GAUTHIER Henri.

Professeurs honoraires

MM. LOCQUIN, de LARAMBERGUE, SOLLAUD, MENTZER, MOUSSA, JAFFARD,
DOUIN, Henri EYRAUD, DEJARDIN, VIRET.

Doyen

M. BRACONNIER

Assesseurs

MM. MESNARD
BOIDIN

Professeurs

MM. LONGCHAMBON	Minéralogie
PRETTRE	Chimie industrielle
COURTY	Chimie-Physique
KUHNER	Botanique
MALECOT	Mécanique rationnelle et appliquée
PARIS	Chimie minérale
AUMERAS	Chimie
COLONGE	Chimie organique
JANIN	Physique générale
FLANDRIN	Géologie appliquée
BERNARD	Physique industrielle
DUFAY Jean	Astronomie
NIGON	Zoologie expérimentale
GAUTHIER Henri	Géologie générale
WAUTIER	Zoologie
CHOPIN	Chimie biologique
CUEILLERON	Chimie
BRACONNIER	Calcul différentiel et intégral
EYRAUD Charles	Chimie-Physique appliquée
SARAZIN	Physique nucléaire
BOIDIN	Microbiologie et Mycologie
PERES	Physiologie
MESNARD	Electronique
GRANDMONTAGNE	Physique
BOUTILLIER	Minéralogie
LAFOUCRIERE	Physique nucléaire
DREUX	Chimie organique
TEICHNER	Chimie industrielle
PAVANS DE CECCATTY	Zoologie
MERLIN	Chimie analytique
DUFAY Maurice	Physique de l'Atmosphère
FRAISSE	Mathématiques
LUBET	Physiologie
PHILBERT	Physique nucléaire
COHEN-ADAD	Chimie
DAVID Louis	Géologie générale



MM. CHANEL
MAURY
DEPRAZ
GAUTHIER Jean

Psychophysiologie
Méthodes Mathématiques de la Physique
Physique nucléaire
Chimie

Professeurs sans chaire

MM. GAUME	Physique
FERON	Mathématiques
LAFORGUE	Physique
LEFAY	Zoologie expérimentale S.P.C.N.
UZIN	Physique S.P.C.N.
CHENEVOY	Géologie appliquée
GIJET	Zoologie
ASCH	Physique
MICHEL Pierre	Minéralogie
DUCKET	Biologie végétale
Mle MAITROT	Physique
MM. GEVIL	Géologie générale
PONAISE	Mathématiques
d'INCAN	Physique
LEFEBVRE	Mathématiques
PERNET	Mathématiques
CHERY	Physique
BERGEON	Physique C.S.U.
Mle GAUTHERON	Chimie biologique

Maîtres de Conférences

Mme ERICSON	Physique générale
MM. MARTEL	Mécanique
MATHIEU	Mécanique des Fluides
ERBEIA	Physique
DESCOTES	Chimie organique
PICARD Philippe	Mathématiques
LEMOIGNE	Botanique
DEMARCO	Géologie générale
MICHEL Georges	Biochimie
LEBRETON	Biologie végétale
DAVID Jean	Biologie animale
TOUSSET	Chimie propédeutique
FEUVRAIS	Physique Electricité
PICARD Claude	Mathématiques
SCHMITT	Physique M.P.C.

Maître de Conférences adjoint

M. PIERRON Chimie

Conseiller administratif

M. BURNET

Secrétaire Principal Honoraire

M. ROUX

A Monsieur H. PACHECO

Professeur à la Faculté des Sciences de Lyon
Chef du Service de Chimie Biologique
à l'Institut National des Sciences Appliquées

En témoignage de profonde et respectueuse
gratitude pour son enrichissante formation.

A mes Parents

Hommage de reconnaissante affection

AVANT-PROPOS

Le présent travail a été effectué de 1959 à 1962 au Laboratoire de Chimie Biologique de la Faculté des Sciences de Lyon puis, au Laboratoire de Chimie Biologique de l'Institut National des Sciences Appliquées.

Avant de l'exposer, nous tenons à exprimer à notre Maître, Monsieur H. PACHECO, notre profonde reconnaissance pour la bienveillante et constante attention avec laquelle il a guidé et conseillé nos travaux.

Que Monsieur le Professeur J. CHOPIN qui nous a initié à la recherche et nous a fait l'honneur de présider ce jury nous permette de lui exprimer notre respectueuse gratitude.

Nous tenons à remercier Monsieur le Professeur J. DREUX d'avoir bien voulu juger notre thèse.

Nos remerciements vont aussi à Monsieur le Docteur J. CHAPPET qui mit à notre disposition son savoir et son amical dévouement et à Madame M. DREUX dont nous ne saurions oublier la précieuse collaboration notamment dans la préparation de nombreux corps.

Que tous nos camarades de Laboratoire trouvent ici l'expression de notre sincère amitié.

Les essais physiologiques et pharmacodynamiques concernant les produits cités dans cette thèse ont été faits par les Laboratoires du Dr Plantier qui ont donné l'autorisation de publier ce texte.

Chapitre 1

INTRODUCTION A L'ETUDE DES RELATIONS STRUCTURE-ACTIVITE

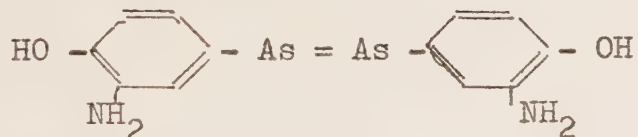
HISTORIQUE

Pendant des siècles, la découverte de l'action thérapeutique des produits naturels fut accidentelle et uniquement empirique. D'importants progrès dans le domaine de la physiologie et de la chimie furent nécessaires pour que soit tenté :

l'isolement des principes actifs,
la détermination de la constitution chimique des molécules,
leur action thérapeutique,
et pour qu'enfin jaillisse l'idée audacieuse de synthétiser des composés doués d'actions utilisables en clinique.

Les premières constatations (18) concernant les relations structure-activité remontent à près d'un siècle. En 1865, A.C. Brown et T. Fraser reconnurent que l'introduction d'un ion onium dans une molécule d'alcaloïde fournit un dérivé à propriétés curarisantes.

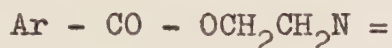
Mais c'est surtout à Paul Ehrlich que nous devons l'idée de concevoir des substances chimiques nouvelles susceptibles de posséder des activités pharmacologiques déterminées. Après avoir annoncé en 1885 sa méthode d'approche fondée sur des considérations constitutionnelles des dérivés arsenicaux et leurs actions toxiques et thérapeutiques, il synthétisa plus de six cents dérivés pour aboutir en 1909 au salvarsan



un médicament antisyphilitique.

L'attention fut bientôt attirée sur le rôle que pouvaient jouer certaines fonctions chimiques dans l'action thérapeutique. Ces fonctions qui semblaient avoir le privilège d'entraîner la persistance des mêmes propriétés pharmacologiques quand elles se

retrouvaient dans des molécules différentes, furent définies par Tiffeneau, en 1911, comme des " groupements actifs ". Ainsi le groupe des esters du diéthylaminoéthanol :



fut reconnu comme " anesthésiophore ",
puis, plus tard, le groupe des sulfonamides



comme antimicrobien.

L'idée fut prise alors en considération qu'une similitude de structure était susceptible de correspondre à une similitude d'activité.

Parallèlement à ces efforts pour dégager les facteurs d'activité, les chercheurs se soucièrent d'élucider le mécanisme d'action des médicaments. Déjà E. Fischer (43) pensait que la substance agissante devait s'ajuster, au niveau de l'unité tissulaire, à une surface de forme correspondante suivant un système " clef-serrure ". Ehrlich (38) exprima plus clairement ce point de vue en introduisant la notion de récepteur. Selon cet auteur, dans son travail sur l'immunité, le récepteur est une aire petite, chimiquement définie, qui donne une réponse biologique en s'unissant avec l'aire chimiquement complémentaire d'une molécule naturelle ou non ; ou encore le groupe actif d'une molécule protoplasmique auquel un groupe étranger s'attache. Cette conception très simplifiée, mais encore aujourd'hui fructueuse, reçut une impulsion, avec le développement de l'enzymologie et fut développée par A.J. Clark (28).

Pour de nombreux chercheurs encore, les récepteurs ne sont rien d'autre que les centres actifs de ces systèmes enzymatiques qui règlent la vie de la cellule. Nous ne pouvons cependant pas omettre l'importance des mécanismes physicochimiques lors du transport du médicament et de sa pénétration dans la cellule.

Aussi nous envisagerons l'étude des relations entre la constitution chimique et l'action du médicament sous les deux aspects :

- l'aspect chimique,
- l'aspect biochimique,

et, à partir des données de cette étude, nous établirons

- la méthode de recherche

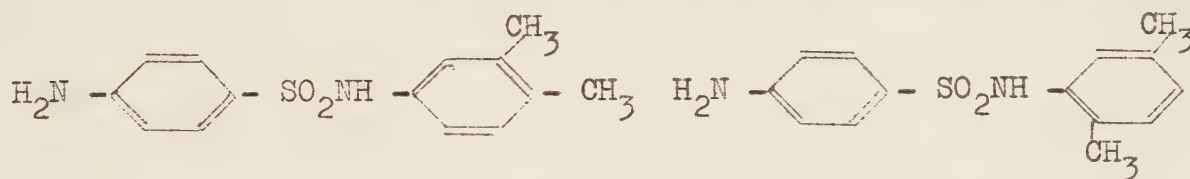
qui nous a guidés dans notre sujet sur les dérivés dialcoylamino-alcoxyaryles.

CONCEPT CHIMIQUE DES RELATIONS STRUCTURE-ACTIVITE

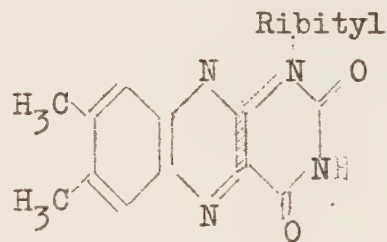
Introduction : Il est intéressant de savoir jusqu'à quel point une nouvelle molécule peut différer de son modèle, sans que l'activité soit complètement changée. Ces différences portent sur la forme : isomères simples, isomères optiques, stéréoisomères ; sur les dimensions interatomiques ; sur la distribution des charges, semblables dans le cas de substances isostères ; sur la rigidité plus ou moins grande de l'édifice structural (cycles réels et cycles potentiels) ; ou sur la réactivité chimique qui dépend de l'influence électronique des groupements, et reste préservée par la conjugaison des doubles liaisons.

ISOMERIE.

L'importance de la structure moléculaire pour la détermination de l'activité est illustrée par la différence d'activité de simples isomères. Ainsi la diméthyl-3,4 phénylsulfonamide est fortement bactériostatique alors que le dérivé - 3,6 est inactif (74)

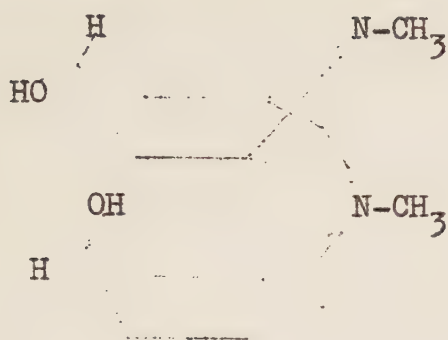


Change-t-on la position de deux groupes méthyles de la lactoflavine de - 6,7 en - 6,8 l'activité de la vitamine disparaît complètement (71).



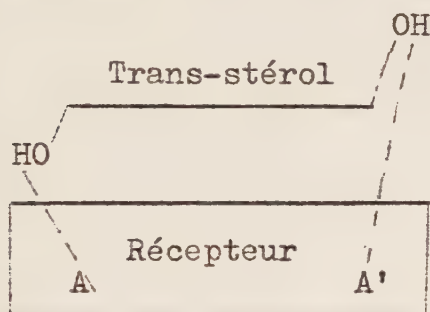
Lactoflavine

STEREOISOMERIE

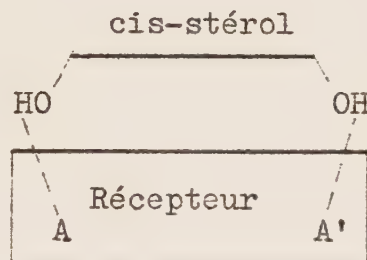


La stéréoisomérisie est aussi importante. Les esters de la tropine (I) sont en effet des mydriatiques alors que ceux de la pseudotropine (II) sont des anesthésiques. Ces différences sont dues à la spécificité des récepteurs et à leur affinité pour les stéréoisomères.

Les hormones à structure stéroïdes fournissent des exemples d'activités différentes entre isomères cis et trans. L' α -oestradiol est deux fois plus actif que le β -oestradiol comme oestrogènes.



2 liaisons difficiles



2 liaisons faciles

Approche des stérois cis et trans de la surface d'un récepteur.

Comme androgènes, les puissances relatives sont les suivantes : l'androstaniédiol-3 (α), 17 (α) est environ 10 fois plus actif que l'androstaniédiol-3 (α), 17 (β), lequel est environ deux fois plus puissant que l'androstaniédiol-3 (β), 17 (α).

Les figures ci-dessus montrent que ces molécules relativement planes entrent en contact de plusieurs façons avec les récepteurs. La plus ou moins grande facilité de liaison explique les différences d'activité (63). L'activité est maximale si les substituants hydrophiles et lipophiles sont situés sur des côtés opposés par rapport au plan médian.

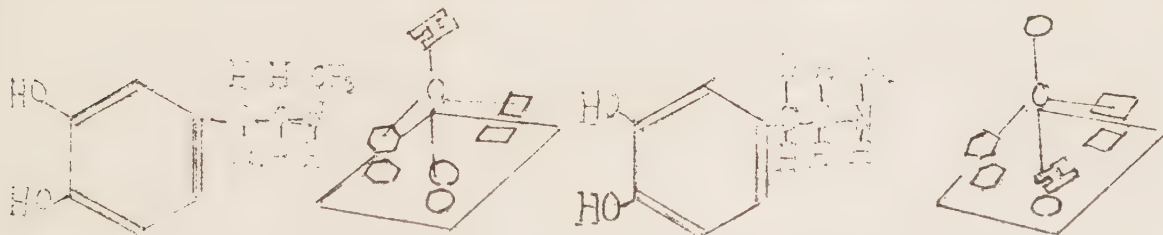
A l'aide d'autres exemples - se rapportant entre autres aux hormones de croissance -, H. Veldstra (127) souligne que ces molécules, possédant une structure à triple couche, agissent sur les membranes cellulaires composées d'un film lipophile et d'un film hydrophile. Cette action serait plus de nature physicochimique que enzymatique.

ISOMERIE OPTIQUE .

Les énantiomorphes, semblables du point de vue physicochimique, se différencient par réaction avec d'autres stéréoisomères. Or de nombreuses substances biologiques ne sont actives que sous l'une ou l'autre forme.

Ainsi la l-adrénaline est 20 fois plus hypertensive que la d-. Ce phénomène se comprend en admettant l'existence de récepteurs possédant des arrangements de sites actifs asymétriques. La l-adrénaline est supposée posséder trois points de contact avec son récepteur grâce aux trois groupes suivants :

- a) le groupe aminé ($-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$)
- b) le noyau benzène avec ses deux hydroxyles phénoliques
- c) les groupes hydroxyles alcooliques dans la chaîne latérale.

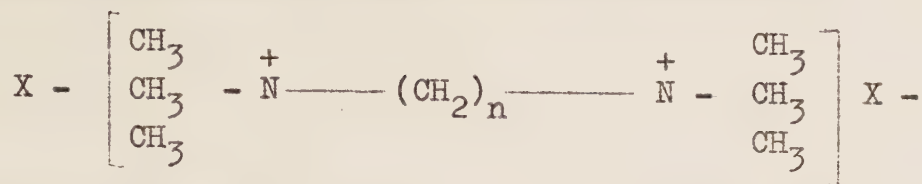


L'isomère optique, d-, moins actif, peut entrer en contact par seulement deux groupes. La déhydroxyadrénaline (épinine) devrait alors avoir la même activité que la d- ; c'est en effet le cas (37).

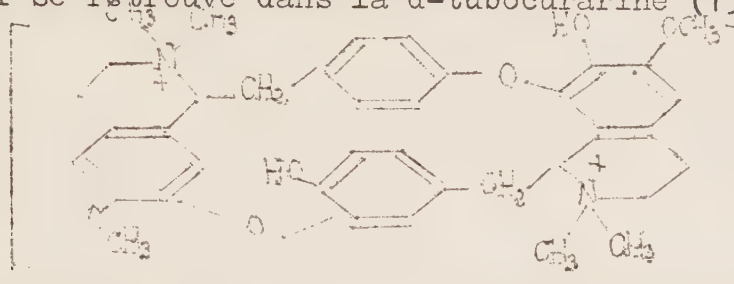
FACTEURS DIMENSIONNELS .

A l'aide des données spectrales, les pharmacologistes ont déduit certains critères dimensionnels, essentiels aux effets

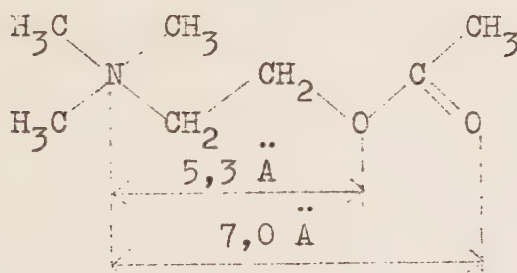
biologiques déterminés. Dans le cas de curarisants



l'activité est maximale pour $n = 10$ (" décamethonium ") et correspond à une distance entre les deux groupes oniums de 12 à 15 Å, distance qui se retrouve dans la d-tubocurarine (137).



Pfeiffer (101) a remarqué que l'activité cholinergique des corps tels que l'acétylcholine dépend des dimensions indiquées :



La distance qui sépare les 2 atomes d'oxygène adjacents de l'atome d'azote correspond justement au pas d'une hélice-protéinique (49). Mais il ne faudrait pas penser qu'une activité est reliée à un nombre déterminé (14 Å pour les curares), car les molécules elles-mêmes ne sont pas rigides dans l'espace.

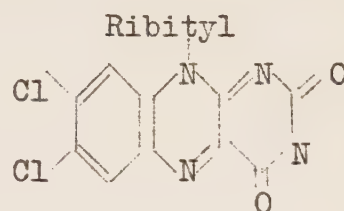
REMPLACEMENT ISOSTERIQUE .

Deux substances sont isostères quand elles ont, telles CO et N₂ ou N₂O et CO₂, le même nombre d'électrons périphériques (3-75). Cette similitude électronique confère des propriétés physiques et chimiques semblables. Nous pouvons reconnaître une

telle identité par la propriété de telles substances à syncrystalliser : elles sont isomorphes. Cette notion a été étendue au domaine de la biologie (51) (59). Ces substances isomorphes montrent le même genre d'activité biologique et possèdent les mêmes réactions immunochimiques (115).

Or les forces de valence secondaire qui doivent régir l'union enzyme-substrat sont celles qui déterminent justement l'arrangement des molécules dans les cristaux.

Les inventeurs (72) de la dichloroflavine, inhibiteur de la riboflavine (2 Cl à la place de 2 CH₃), ont été guidés par le fait connu que les dérivés méthylés et chlorés des composés aromatiques sont isomorphes.



Il est donc possible de remplacer réciproquement dans une molécule :

- N = et - CH =
- O - , - NH - et - CH₂ -
- F - , HO - , NH₂ - et CH₃ -

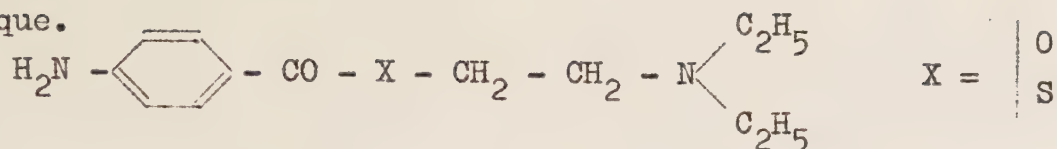
sans changer beaucoup la nature des réactions biologiques.

Cette méthode de création s'est montrée fructueuse et a été largement étendue. Mais de nombreux corps, obtenus en vertu de ce principe, ne sont plus isomorphes, par suite sans doute d'un appareillage électronique différent. Le terme de " bioisostère " semble être plus justement appliqué à ces corps.

EXEMPLES DE REMPLACEMENTS ISOSTERES .

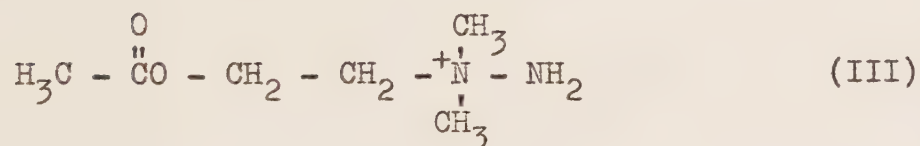
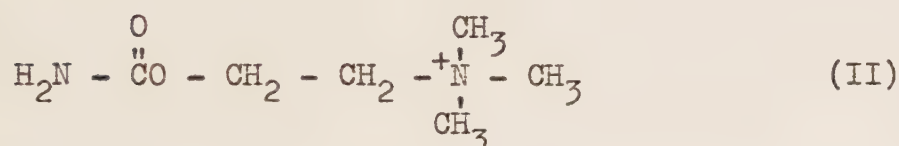
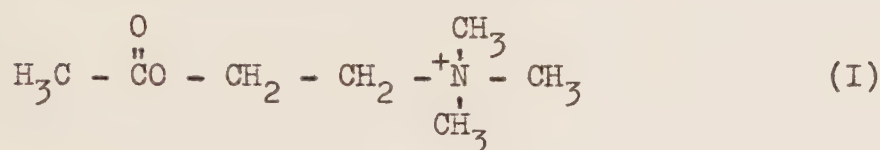
Par remplacement de O par S, nous passons, par exemple, de la procaine à la thioprocaine plus anesthésique mais plus

toxique.



Il existe des ganglioplégiques où le groupe ammonium, comme dans l'hexaméthonium est remplacé par des groupes phosphonium, arsonium, stilbonium, sulfonium ou iodonium (68).

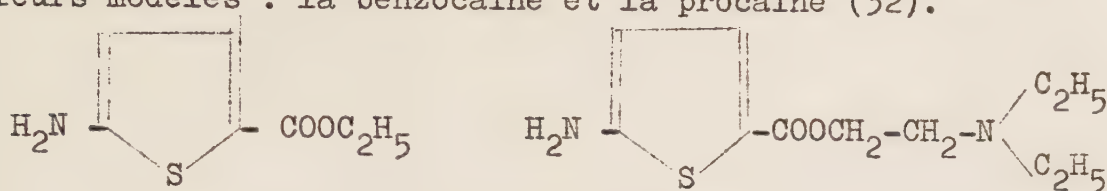
Le remplacement de $-\text{CH}_3$ par $-\text{NH}_2$ peut donner des produits de même activité : l'acétylcholine (I), la carbaminoylcholine (II) et l'analogue hydrazonium de l'acétylcholine (III) ont une action muscarinique semblable (113)



Une autre ressemblance est celle des dérivés du thiophène et du benzène, ou du furanne et du thiazole ; ces noyaux possédant le même nombre d'électrons π .



C'est ainsi que l'amino-2 carbéthoxy-5 thiophène et l'ester diéthylaminoéthylrique de l'acide amino-2 thiophène carboxylique (5) possèdent un pouvoir anesthésique analogue à celui de leurs modèles : la benzocaïne et la procaine (32).

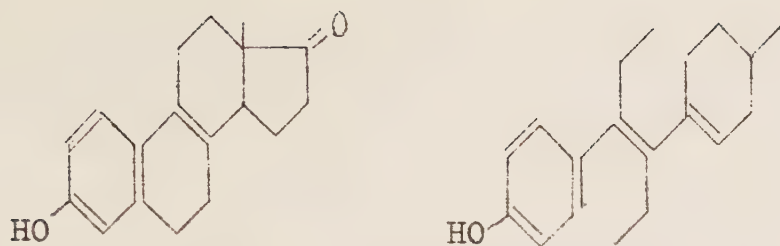


Nous pouvons aussi concevoir le remplacement de grandes portions de molécules par d'autres systèmes moléculaires. Ce point de vue élargi nous amène au cas des cycles potentiels.

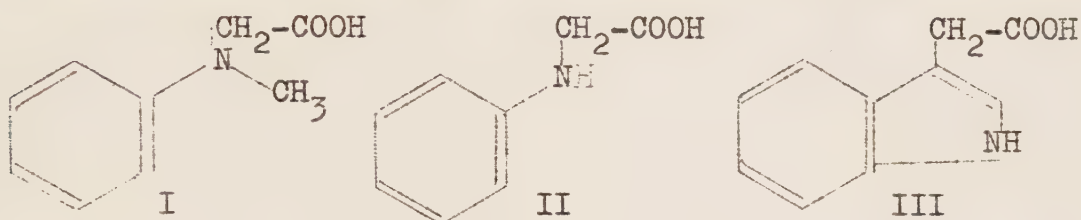
CYCLES POTENTIELS (83) .

Il est possible, dans un grand nombre de substances organiques, de créer des ruptures de cycles sans modifier la configuration spatiale de la molécule. Ce qui importe dans ce cas, ce n'est pas le mode de liaison entre certains atomes ou groupes d'atomes, mais l'emplacement de ces atomes à l'intérieur de l'espace moléculaire.

La supériorité physiologique de certaines molécules à " cycles potentiels " doit être en rapport avec leur " polymorphisme " même. Dans le cas de la folliculine, parmi les 16 stéréoisomères de cette hormone, une seule, la forme naturelle, est physiologiquement active : c'est elle qui présente la configuration idéale pour l'interaction avec les récepteurs biologiques qui sont le siège des effets oestrogènes. Les stéréoisomères ont chacun leur forme particulière, en quelque sorte " figée " à cause de la trop grande rigidité des cycles fermés. En créant des ruptures de cycles, nous obtenons des édifices plus souples et capables, dans l'organisme, de s'adapter exactement à la configuration morphologique des récepteurs biologiques. C'est le cas du stilboestrol dont la forme pseudocyclique rappelle la forme de la dihydrofolliculine, et possède une action physiologique semblable.

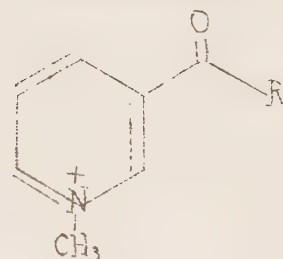
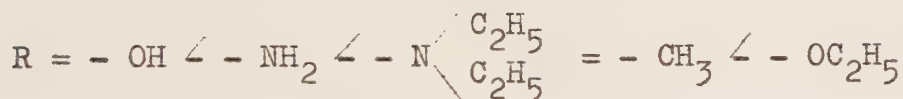


De même le N-méthyl-phénylglycocolle (I) possède des propriétés phytohormonales analogues à celles de l'acide indolacétique (III), alors que le phénylglycocolle (II) dans lequel le cycle B n'est pas amorcé est inactif à ce point de vue (96).

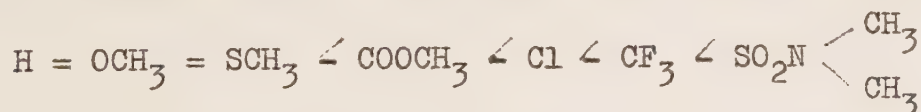


FACTEURS ELECTRONIQUES .

Certains substituants de dimensions assez semblables peuvent grâce à leurs effets électroniques influencer l'activité biologique. Wilson et Bergmann ont étudié l'action d'une série de dérivés de l'acide nicotinique comme inhibiteurs de l'acétylcholinestérase. L'enzyme est d'autant plus inhibé que le groupe carbonyle montre à peu près un caractère électrophile plus prononcé. L'inhibition progresse ainsi (132)



Dans le cas des phénothiazines neuroleptiques (13), l'activité varie avec la nature des substituants en 3. Les groupes se classent dans l'ordre suivant :



Certains travaux (114) établissent aussi une corrélation entre moments dipolaires et activité biologique.

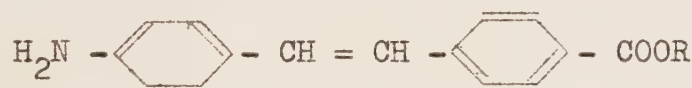
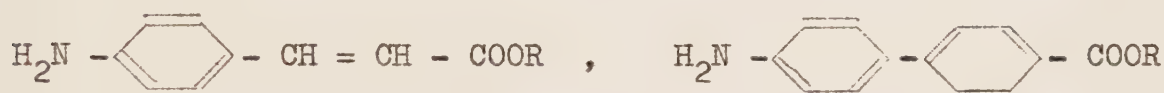
PRINCIPE DE VINYLOGIE .

Claisen a montré que la formyl-acétone possède des propriétés acides au même titre que l'acide acétique.



Le groupement vinyle, " conducteur parfait " (Claisen) laisse passer pratiquement sans résistance l'effet d'activation qu'exerce le carbonyle sur l'hydroxyle. Les groupements vinyles peuvent être alignés en chaîne ou se trouver inclus dans les cycles aromatiques.

Le p-amino-cinnamate, le p-amino-diphényl-carbonate et le p-amino-stibène-carbonate sont aussi actifs que le p-amino-benzoate de diéthylaminoéthyle



Mais la réduction de l'un des vinyles supprime l'action : le p-aminodibenzyl-carbonate n'a plus aucun pouvoir anesthésique (82)

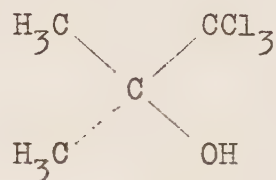


Conclusion : Si, devant une molécule douée de propriétés pharmacologiques intéressantes le chimiste dispose de nombreux moyens classiques dont il peut espérer soit une amélioration du modèle, soit la création d'un médicament analogue, les véritables succès d'une telle entreprise lui restent parcimonieusement mesurés. On a vu, en effet, qu'une transformation infime suffit souvent à changer

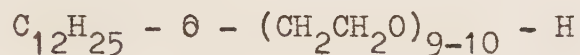
l'action d'une molécule. D'autre part une même action peut être produite par des substances de structures complètement différentes. Ainsi des anesthésiques locaux, comme l'alcool benzylique, la " chlorétone ", les éthers alcoylés, les amidines, etc..., appartiennent à des classes différentes et ignorent le " groupe anesthesiophore ".



alcool benzylique



Chlorétone

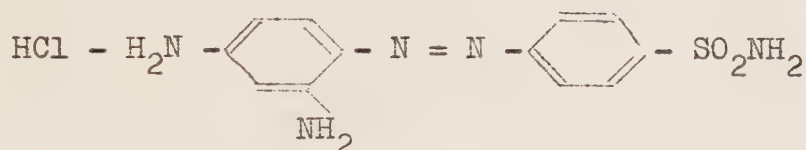


Thésit.

ASPECT BIOCHIMIQUE DE L'ACTIVITE

Le caractère aléatoire des recherches précédentes est d'autant plus marqué que pour faire la preuve de leurs activités les substances doivent être administrées aux animaux.

Les résultats de l'expérimentation in-vitro ne sont pas simplement transposables à l'organisme vivant. C'est ainsi que Domagk a découvert le Prontosil qui, actif in vivo, ne l'est pas in vitro :



Il est donc indispensable de suivre le sort de la substance introduite dans l'organisme vivant.

SORT DU MEDICAMENT DANS L'ORGANISME VIVANT .

Les composés chimiques transportés par le sang traversent les parois des capillaires pour se disperser dans les espaces extracellulaires et gagner les tissus, ceux en particulier au niveau desquels l'effet pharmacologique va se déclencher. L'ester diéthylaminoéthylique de la pénicilline, injecté au muscle du bras, se concentre seulement dans les tissus pulmonaires enflammés où il s'hydrolyse lentement en pénicilline (55).

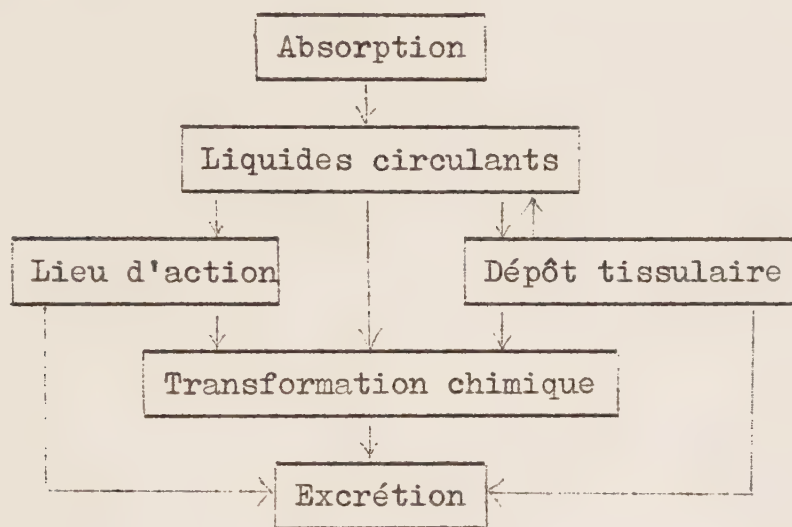
Mais la substance considérée a pu se fixer sur certains organes incapables de réagir à son contact, ou subir diverses transformations chimiques dont les produits sont quelquefois responsables d'action thérapeutique. C'est le cas du Prontosil,

dont la molécule, rompue par les enzymes de l'organisme, libère la fraction susceptible d'agir sur les germes : la sulfanilamide (Trefouël - 1935).

Le médicament en nature ou ses produits de transformation sont excrétés de l'organisme.

La substance évolue donc, à l'inverse de ce qui se passe *in vitro*, dans un milieu hétérogène extrêmement complexe et sa concentration est en fluctuation continuelle.

Ces différents processus peuvent être représentés par le schéma suivant :



INFLUENCE DES PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES .

Parmi les nombreux facteurs physico-chimiques qui interviennent dans le mécanisme d'action d'un médicament, les plus connus sont la solubilité et la constante de dissociation.

- La solubilité . Le passage ou le dépôt de la substance dans les différents milieux est influencé par sa solubilité dans les phases aqueuses et lipidiques.

Suivant la théorie proposée par Meyer et Overton au sujet des narcotiques, l'action d'une substance est liée à son pouvoir de pénétration dans la cellule nerveuse. Un tel tissu étant riche en lipides, l'activité des différents anesthésiques sera fonction de leur solubilité dans les lipides. Ces auteurs considèrent la valeur du coefficient de partage des anesthésiques entre les lipides et l'eau, calculé pratiquement en faisant le rapport :

$$\frac{\text{solubilité dans l'huile d'olive}}{\text{solubilité dans l'eau}}$$

Cette théorie n'est applicable qu'aux termes successifs d'une même série chimique. On a pu observer souvent pour des séries homologues une augmentation de l'activité avec le nombre d'atomes de carbone jusqu'à un dérivé déterminé et puis une diminution rapide.

Dans la série des esters alcoxy-4 benzoïques (17).



l'activité anesthésique est maximale pour $R = C_6H_{13}$

L'augmentation de la chaîne a pour effet d'accroître la liposolubilité.

- La constante de dissociation . Un grand nombre de médicaments sont des substances basiques ou acides dont le pK détermine le degré d'ionisation dans les divers milieux physiologiques à pH différents. Cette ionisation joue sans doute un rôle important dans la dépolarisation des membranes, dans la précipitation des colloïdes, dans l'adsorption ... Pour ces divers phénomènes, plus la substance est ionisée, plus elle est active.

Mais l'ionisation des substances organiques influence aussi la solubilité. Avec l'augmentation de l'ionisation, augmente la solubilité dans l'eau et diminue la solubilité dans les lipides. L'ionisation diminue alors l'adsorption, diminue le passage des barrières et membranes lipidiques, diminue la concentration dans

les tissus riches en lipides et toutes les autres propriétés qui relèvent de la lipophilie. Il doit donc exister un degré optimal d'ionisation. Dans le cas des sulfonamides la constante de dissociation optimale a été trouvée aux environs de $pK_a = 7$ (8).

RECEPTEURS .

- Lieu d'action du médicament . Considérons maintenant le cas où la drogue s'est fixée au niveau de son lieu d'action. Beaucoup de composés limitent leur action à la surface de la cellule ou même à une partie de cette surface.

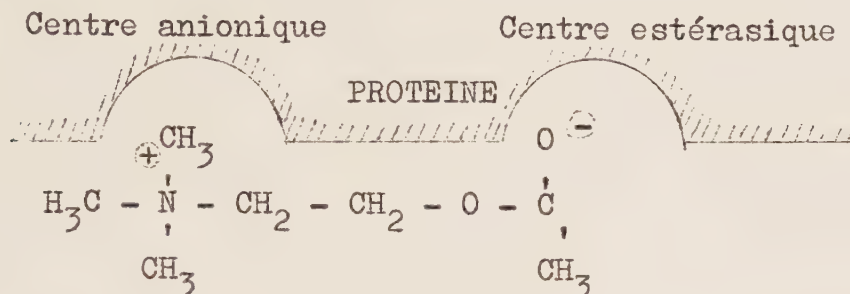
C'est ainsi que l'acétylcholine agit sur le coeur de grenouille à des doses qui peuvent couvrir seulement $1/6000$ de la surface des cellules (123).

La dose létale de la toxine de Clostridium Botulinum est de 10^{-10} g / K (rat). Son action s'exerce sur les terminaisons des nerfs moteurs périphériques en inhibant la sécrétion de l'acétylcholine. La dose citée correspond à environ 8 molécules par cellule nerveuse (56).

De plus, les transmetteurs de l'influx nerveux comme l'acétylcholine et l'adrénaline, exercent une action trop rapide pour être compatible avec une pénétration dans la cellule. Les quantités agissantes de ces substances correspondent à un nombre de molécules si petit qu'il est impossible d'imaginer qu'elles ne se fixent pas sur des éléments particuliers de la surface cellulaire, c'est à dire sur ces récepteurs spécifiques dont Ehrlich avait développé la notion.

Il est légitime d'admettre que la combinaison entre le médicament et certaines macromolécules de la cellule est de nature réversible si l'action considérée est bien de nature pharmacodynamique et non toxique. Toutefois, on n'a pas établi clairement les relations qui existent entre l'intensité de la réaction (médicament-récepteur) et la réponse du système biologique.

- Exemple de récepteur . Wilson et Bergmann (132) ont étudié le mode de fixation de l'acétylcholine sur l'acétylcholinestérase. Ils ont supposé que cet enzyme possède un récepteur de l'acétylcholine composé de deux centres actifs.



Un des centres est anionique et attire l'azote cationique du substrat par liaison ionique. Un autre centre actif, situé à une distance donnée du premier, se combine grâce à une liaison hydrogène au groupe carbonyle ; c'est le centre estérasique.

En remplaçant successivement, dans la formule de l'acétylcholine, un groupe méthyle sur l'azote par un groupe éthyle, les propriétés pharmacologiques ne sont pas changées en nature mais réduites de 1/2 et 1/5. Il semble que la diminution d'activité est due à la difficulté de la tête cationique à s'enfoncer plus profondément dans son récepteur.

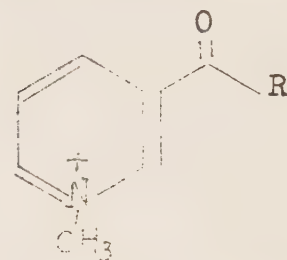
Par un troisième remplacement $\text{CH}_3/\text{C}_2\text{H}_5$, le produit obtenu devient un antagoniste de l'acétylcholine.

Cependant la formylcholine est moins active que l'acétylcholine vis-à-vis de l'acétylcholinestérase. Pourquoi un substrat stériquement compatible avec le récepteur d'un substrat plus grand est-il moins actif ? Selon Koshland (68), l'enzyme ne présenterait pas à son substrat une structure pleinement complémentaire mais elle agirait sur le moment dipolaire du substrat pour l'orienter suivant son champ.

INHIBITION COMPETITIVE .

Il ne suffit pas que, pour induire un stimulus et par là un effet dans un organe, la substance ait une affinité pour les récepteurs spécifiques. Il leur faut une activité intrinsèque. L'inhibiteur s'installera à la place de la substance active dans son récepteur, mais il lui manquera une de ses propriétés pour agir sur la cellule touchée.

Dans le cas de l'inhibition de l'acétylcholinestérase par les dérivés de l'acide nicotinique, vue p. 12, Wilson et Bergmann supposent que l'azote hétérocyclique du noyau de la pyridine prend la place de l'ion quaternaire de l'acétylcholine dans le centre anionique alors que le groupe carbonyle occupe le centre estérasique.



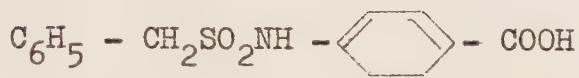
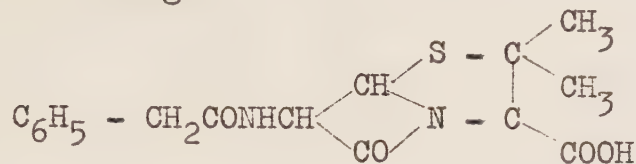
De même, l'ésérine, la prostigmine et de nombreux esters organo-phosphoriques (parathion, p.ex.) inhibent la cholinestérase et, par voie de conséquence, prolongent les effets de l'acétylcholine libérée aux synapses et aux terminaisons nerveuses.

Les sulfamides inhibent l'utilisation de l'acide p-amino-benzoïque nécessaire à la synthèse de l'acide folique, groupement prosthétique d'un enzyme indispensable dans le processus de multiplications microbiennes.

POTENTIALISATION .

Nous avons vu, page 15, qu' au cours de son transport, une molécule active pouvait, au lieu d'atteindre son récepteur spécifique, être fixée par des récepteurs étrangers. Le blocage par ces " sites de perte " peut expliquer l'effet synergique de certaines substances, inactives par elles-mêmes, qui accompagnent la molécule active, lui permettant d'atteindre en concentration suffisante son récepteur.

La coronamide (9), analogue structural de la pénicilline, retarde d'une façon spécifique l'élimination rénale de cette dernière sans influencer le comportement des autres composants circulant dans le sang.



Une telle action s'explique si nous admettons que la coronamide, grâce à sa ressemblance avec la pénicilline, peut la remplacer au niveau des tubuli.

ACTION DOMINANTE ET EFFETS SECONDAIRES .

Il est bien rare qu'un médicament ne comporte qu'un seul effet biologique. La néokhélline par exemple, connue comme antispasmodique, provoque de légères nausées.

Les causes de ces effets secondaires sont multiples. On peut supposer, entre autre, que la même substance agit sur plusieurs récepteurs donnant des réponses biologiques différentes. C'est ainsi que les alcoylaminoalcoyl-10 phénothiazines sont à doses thérapeutiques à la fois sédatifs, anticonvulsivants, anti-pyrétiques, antihistaminiques, ganglioplégiques, adrénolytiques,... Dans le cas du phénergan, l'activité principale est antihistaminique ; le largactil agit surtout comme dépresseur du système nerveux central, tandis que le lispanol est utilisé pour ses propriétés antispasmodiques.

METHODE DE RECHERCHE

La notion de récepteurs nous a fait comprendre la diversité des réponses de l'organisme vis-à-vis d'agents chimiques semblables. La structure spatiale de ces récepteurs, qui explique aussi les exigences de stéréochimie demandée à la molécule active et les tolérances dans la forme et les dimensions, nous est cependant inconnue. Aussi devons-nous encore avoir recours à des tâtonnements pour nous approcher de la molécule possédant la forme complémentaire de ces récepteurs.

La principale base de recherche structure-activité reste l'analogie. Ainsi les chercheurs adoptent habituellement la méthode de travail suivante :

1 - choisir pour modèle une ou plusieurs molécules possédant une activité pharmacologique proche de celle qui est cherchée. Cette règle permet d'augmenter les chances de succès dans un domaine où la part du hasard est grande.

2 - s'assurer que l'effet biologique cherché peut être contrôlé par des essais physiologiques reproductibles et mesurables.

3 - apporter des variations à ce modèle et synthétiser ainsi de nouvelles molécules afin non seulement de découvrir le " groupement actif " mais encore d'atteindre une action biologique plus puissante, plus spécifique, plus durable et moins toxique - avec une facilité d'application plus grande (stabilité, solubilité,...) sans oublier le souci de l'économie de production.

Ces variations consisteront :

- soit en changements qui augmentent ou diminuent les dimensions et la souplesse de la molécule.
- soit en modifications de propriétés physiques et chimiques par remplacement de groupes ou introduction de nouveaux.

Elles tiendront compte des quelques " règles " vues plus haut mais aussi de multiples observations relevées dans la littérature et dans l'expérimentation physiologique.

Cette recherche suppose en effet une collaboration étroite entre le chimiste qui fabrique le médicament et le physiologiste qui l'essaye.

Leur entente s'est d'abord faite sur la conception du médicament : son activité et sa structure générale.

Pour ses expérimentations, le physiologiste sera renseigné sur la solubilité du corps, sa stabilité, son pK, etc...

Tenu au courant de l'action brute de chaque dérivé synthétisé, le chimiste s'inquiètera des effets secondaires, décelés par le physiologiste, qui peuvent limiter ou encourager sur le plan pratique ses recherches. Il est évident qu'un produit actif mais toxique est d'un intérêt tout théorique. Quelquefois ces effets secondaires sont à l'origine de découvertes heureuses susceptibles d'orienter l'ensemble des recherches vers une autre voie.

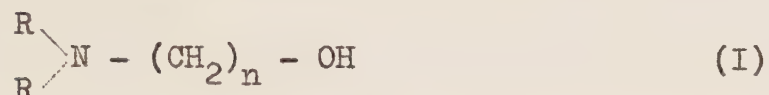
L'approfondissement du mécanisme d'action, la connaissance du lieu d'action, l'étude du métabolisme permettent au chimiste d'apporter d'utiles variations structurales. On s'est, par exemple, aperçu que l'acide γ -hydroxybutyrique était un principe bactéricide de certaines maladies cétoniques, mais que sous forme de médicament il est métabolisé avant d'arriver dans l'appareil urinaire. A la suite de l'acide benzoylacétique, bactéricide actif mais encore métabolisé en acétophone, l'acide mandélique se révéla actif en restant inchangé. Nous savons aussi comment l'étude pharmacologique du prontosil est à l'origine des sulfamides.

Chapitre II

IDEES DIRECTRICES POUR LA SYNTHÈSE DES DÉRIVÉS DIALCOYL - ET
CYCLOALCOYL - AMINOALCOXYARYLES ACTIFS

INTRODUCTION

Les dialcoylaminoalcools et les cycloalcoylaminoalcools

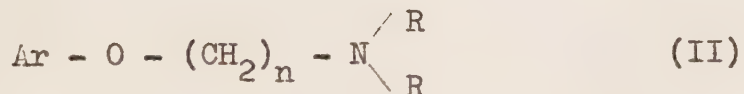


ne semblent pas avoir été retenus par la pharmacologie comme des corps très actifs. Citons cependant l'emploi du diméthylamino-éthanol comme antidépresseur. Le " Déanol " est en effet un stimulant central, avec insomnie et hyperactivité.

Le diéthylaminoéthanol, en administration intraveineuse, possède des propriétés d'anesthésique général et antiarrythmiques. Il est utilisé comme hypotenseur doux ("Dehydrasal") (62).

Si les alcools de formule générale (I) offrent un intérêt limité, le greffage de chaînons dialcoylaminoalcoyles sur des substrats variés a permis par contre l'introduction en thérapeutique de nombreux composés doués d'activités très diverses.

Comme le but essentiel de notre travail était de trouver des séries de nouvelles molécules possédant des activités déterminées, nous avons entrepris la synthèse d'éthers-oxydes aromatiques de formule générale:



où la chaîne $(\text{CH}_2)_n$ est linéaire avec $n = 2$ et quelquefois $= 3$; le groupe amine tertiaire $-\text{N} \begin{array}{l} \diagup \text{R} \\ \diagdown \text{R} \end{array}$ dérivant d'un reste diméthylamino, diéthylamino, dibutylamino, pipéridino, pyrrolidino ou morpholino.

Nous avons préparé chaque fois un prototype et, en fonction des résultats des tests physiologiques, nous avons orienté les synthèses vers des structures qui paraissaient les plus capables d'exalter l'activité.

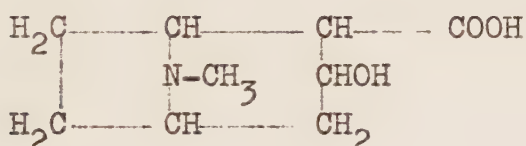
Nous allons donc étudier les raisons qui nous ont fait adopter :

- 1) les groupes alcoylaminoalcoyles.
- 2) les différents groupes aromatiques.

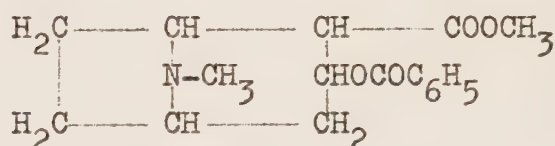
1 . GROUPES ALCOYLAMINOALCOYLES

ORIGINE D'UTILISATION .

La réalité d'une relation entre la structure et l'activité a surtout été confirmée par les recherches sur la cocaïne. Celle-ci fut isolée des feuilles de coca par Wöhler en 1860. Son action anesthésique, - exerçant sur la langue un effet caractéristique d'engourdissement temporaire - alors reconnu, ne fut appliqué qu'en 1884 par l'oculiste Köller sur la cornée. Elle fut finalement synthétisée par Willstätter. C'est l'ester benzoïque de l'ecgonine, un aminoalcool.

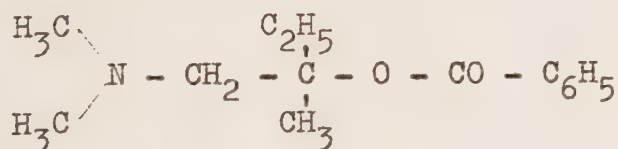


Ecgonine

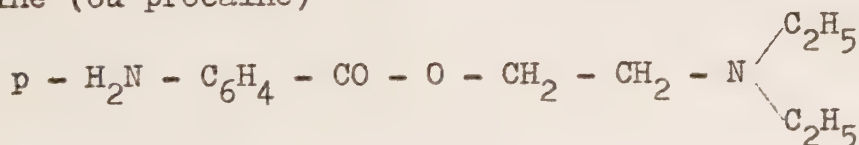


Cocaïne

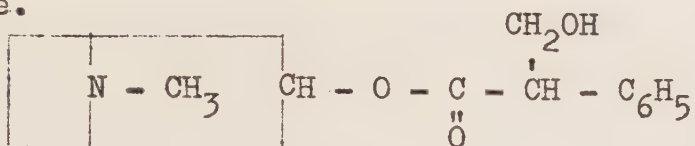
Fourneau s'écarta délibérément du schéma structural de la cocaïne pour rassembler en une molécule simple les fonctions chimiques principales de cet alcaloïde. C'est ainsi qu'il arriva à la synthèse de la stovaïne (1904) où nous retrouvons l'ester benzoïque d'un aminoalcool.



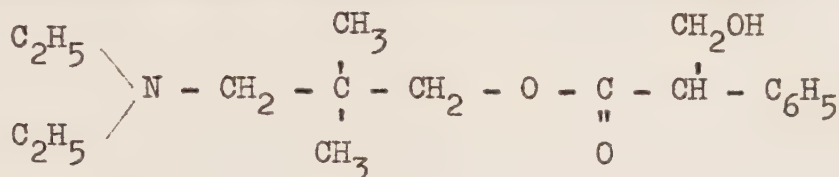
Presque en même temps - vers 1908 - Einhorn découvrit la novocaïne (ou procaïne)



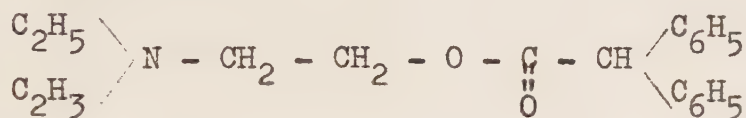
Dans le domaine des antispasmodiques, les chercheurs guidés par les travaux précédents s'adressèrent à la structure de l'atropine.



dans l'espoir qu'une transformation semblable les conduirait à un corps efficace. On s'intéressa bientôt aux esters tropiques d'aminoalcools relativement simples comme le Syntropan.



et la Trasentine



Relativement à leurs modèles, ces substances sont donc beaucoup plus simples, quelquefois plus efficaces et généralement dépourvues d'effets secondaires.

A la suite de ces travaux, la quasi ubiquité des composés aminoalcoylés s'est imposée à la chimie médicamenteuse.

Ces groupes dialcoylaminoalcoyles eux-mêmes se retrouvent en effet dans les anesthésiques locaux, les antihistaminiques, les antipaludéens, etc... Les groupes aminoalcoyles ne semblent donc pas conférer à la molécule qui les supporte une spécificité particulière.

Les dérivés aminoalcoyles, considérés pour ainsi dire, au début, comme des miniaturisations de produits naturels, semblent permettre à nombre de corps d'être introduits comme substances pharmacologiques.

CARACTERES PHYSICOCHEMISTIQUES .

Sous forme de chlorhydrates, les amines sont facilement solubles dans l'eau et, liées à des molécules liposolubles à l'état isolé, elles leur donnent un caractère hydrophile. Or la solubilisation des médicaments est d'un intérêt primordial, surtout dans l'expérimentation pharmacologique sur l'animal, en raison de la commodité d'administration et de la rapidité d'absorption.

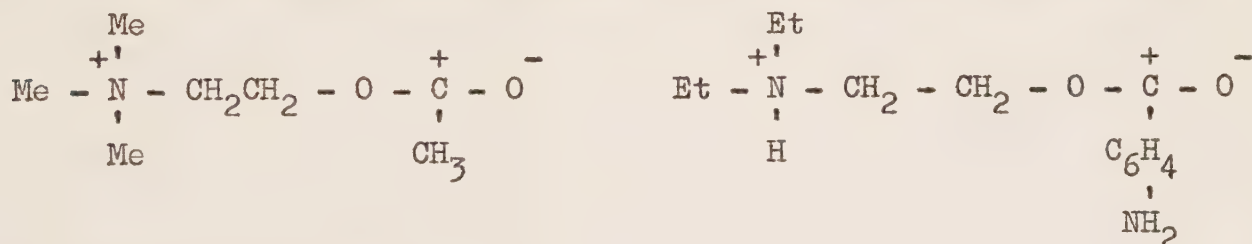
Grâce à ce groupe aminé, il peut être intéressant d'apporter un caractère polaire positif à l'extrémité de la molécule.

RAPPORTS AVEC L'ACÉTYLCHOLINE .

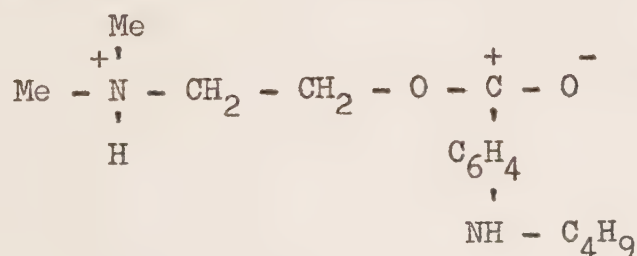
Il est permis - d'après l'étude faite sur l'action compétitive des analogues structuraux, page 17 - de se demander s'il n'y a pas un rapport entre l'action des dérivés des dialcoylaminoéthanol et celle de l'acétylcholine.

Dans le cas des anesthésiques locaux, Thimann (1943) (27) s'est efforcé de souligner l'analogie entre benzoates et acétylcholine.

La procaine, p.ex., est un analogue tertiaire de l'acétylcholine : un groupe méthyle de l'azote quaternaire est remplacé par un proton ; le groupe méthyle de l'acétyle est remplacé par l'aniline. Ces deux remplacements rendent la molécule plus liposoluble.



de même la tétracaïne



Ces anesthésiques locaux sont des analogues liposolubles de l'acétylcholine. Ces composés réagissent d'une façon spécifique avec la protéine réceptrice de l'acétylcholine en solution. Le fait permet d'attribuer l'action de ces anesthésiques locaux à une action compétitive avec l'acétylcholine pour le récepteur (voir schéma page 16).

Un tel mode d'action - supposé par Thimann - a été nettement démontré dans des expériences récentes (Nachmansohn-1963) (90).

Nous pourrions supposer que la cellule, pour des effets autres que l'anesthésie (effet antispasmodique, p.ex.) apportés par des molécules différentes (trasentine p.ex.) applique le même mécanisme.

Or l'acétylcholine est le principal médiateur de la transmission nerveuse. Son action porte au niveau des terminaisons des nerfs parasympathiques, des synapses ganglionnaires, des plaques motrices des muscles striés, des synapses du système central.

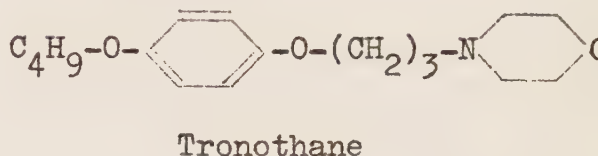
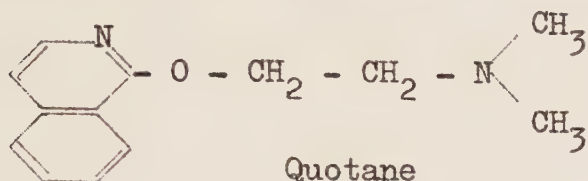
Cependant, J. Levy (77) fait de sérieuses réserves sur la conception de l'action anticholinestérasique des spasmolytiques.

DERIVES ETHERS-OXYDES .

Nous avons mentionné au début de ce chapitre un cas où l'alcool aminé ne présente d'activité que s'il est estérifié par un acide aromatique. Au lieu d'une fonction ester : Ar-COO- , nous attendons de la fonction éther aromatique : Ar-O- , un phénomène équivalent d'activation.

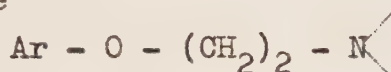
Les éthers présentent l'avantage sur les esters d'être plus stables.

De plus ils semblent être assez bien tolérés par l'organisme. Ainsi les corps dénommés "quotane" (41) ou "tronothane" (99) ne provoquent pas, au contact, de phénomènes d'allergie, comme les

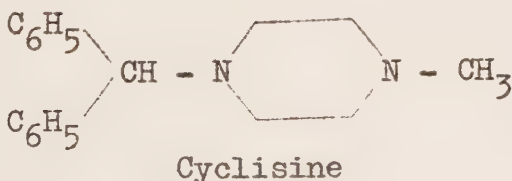
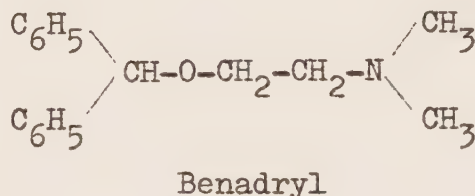
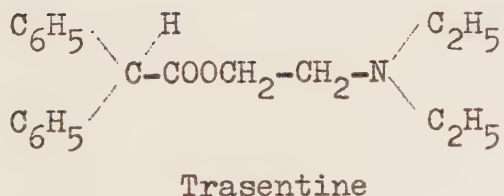
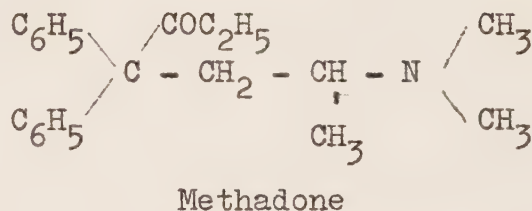
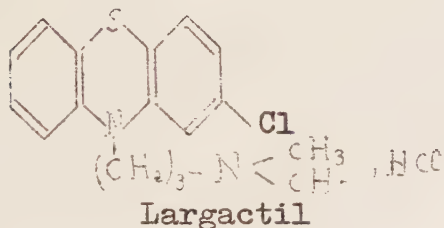


corps de la série de la procaine.

La famille



possède en positions opposées un groupe lipophile et un groupe hydrophile séparés par une distance intermoléculaire de 5 à 9 Å. De telles caractéristiques se retrouvent chez des médicaments anesthésiques, anticholinergiques, antihistaminiques, narcotiques et psychodépresseurs ;



elles rappellent le point de vue soutenu par Veldstra, page 6 : de telles molécules possèdent une orientation définie sur la cellule nerveuse, le groupe lipophile étant dirigé vers la couche intérieure lipidique, le groupe hydrophile étant attiré vers le milieu extérieur aqueux.

La présence du médicament sur la membrane cellulaire arrêterait les échanges ioniques essentiels à la transmission nerveuse.

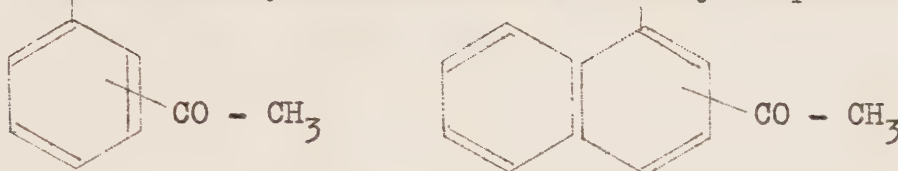
Cette théorie et celle énoncée à propos des rapports avec l'acétylcholine sont peut-être complémentaires.

2 . GROUPES AROMATIQUES

Introduction : Le reste aromatique Ar peut ne pas avoir apparemment d'activité ou bien, posséder par lui-même une activité déterminée. De son association avec le groupe alcoylaminoalcoyle par l'intermédiaire d'une fonction éthéroxyde, nous espérons obtenir une molécule douée d'activité nouvelle ou accrue.

Voyons quels modèles nous ont inspirés dans le choix du reste aromatique Ar qui peut avoir des formules aussi différentes que celles des dérivés :

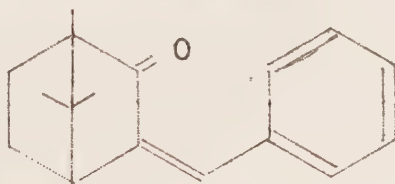
a) de l'acétyl-benzène et de l'acétyl-naphtalène :



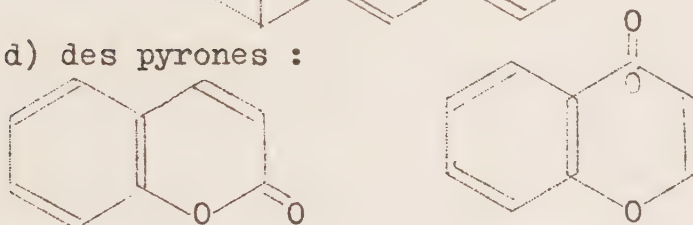
b) de la diphenylcétone et de la phénylbenzylcétone :



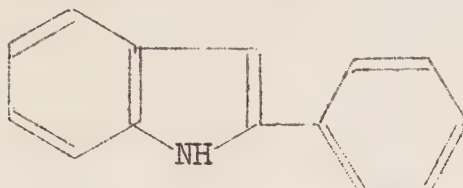
c) du benzylidène-camphre :



d) des pyrones :

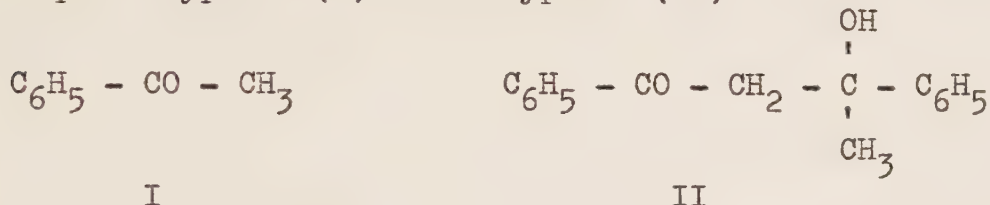


e) du phényl-2 indole :

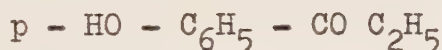


A. ACTION SEDATIVE DES DERIVES DES MONOPHENYLCETONES .

En certain nombre de cétones sont des hypnotiques ; elles produisent sur l'activité cérébrale une dépression et provoquent plus ou moins le sommeil. C'est le cas de cétones aromatiques telles que l'hypnone (I) et la dypnone (II)

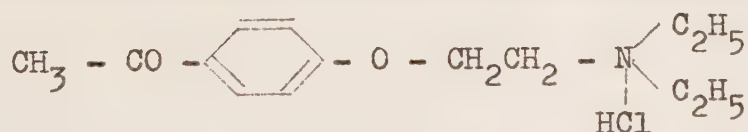


La p-hydroxypropiophénone, d'autre part, est un inhibiteur hypophysaire.



En fixant sur le reste aryle des dialcoylaminoalcoxyaryles la formule de l'acétophénone, nous avons pensé exalter l'activité de l'hypnone et provoquer un effet sédatif sur le système nerveux central.

Nous avons engagé la synthèse des homologues ortho et para du chlorhydrate de p-diéthylaminoéthoxyacétophénone :

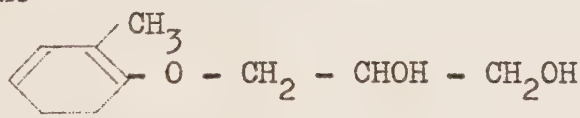


Certains d'entre eux avaient été essayés simplement comme anesthésiques locaux (91) et s'étaient révélés inactifs.

Nous avons remplacé aussi le noyau phényle par le noyau naphthyle. De nombreux exemples montrent, chez diverses familles pharmacologiques, une augmentation d'activité due à un tel changement. Citons le cas de la naphhtacaïne (Stewart, 1944) beaucoup plus agissante que la procaine.

Nous avons allongé la chaîne aminée, car, dans certains cas, un tel allongement peut être favorable : le cinnamate de diéthylaminopropyle ("Apothésine") est plus anesthésique que le cinnamate de diéthylaminoéthyle.

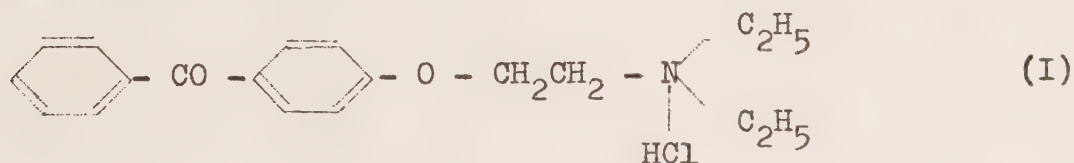
Nous avons enfin remplacé toute la chaîne aminée par une chaîne isopropanol, espérant obtenir une action analogue à celle de la méphésine.



qui est utilisée comme relaxant musculaire.

B . ACTION ANESTHESIQUE DES DERIVES DES DIPHENYLCETONES .

Introduction : D'une façon générale les amines possèdent une activité anesthésique plus ou moins forte, décelable par le test de la "langue de bois" que nous avons mentionné plus haut. Or, en développant la série précédente des dérivés des monophénylcétones, nous avons remplacé le groupe méthyle de l'acétophénone par le noyau phényle. En pratiquant sur nous-même le test, nous avons remarqué le caractère nettement anesthésique du chlorhydrate de p-diéthylaminoéthoxybenzophénone.



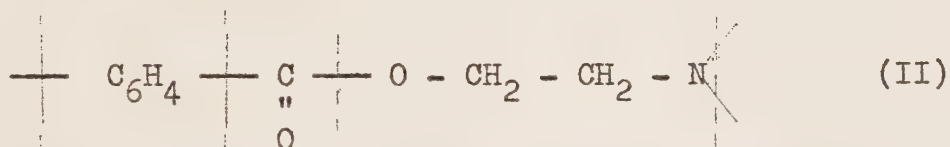
Cette observation personnelle nous a conduit à préparer les homologues.

CONSIDERATIONS THEORIQUES .

Le caractère anesthésique d'un tel corps ne doit pas nous surprendre. D'une part, la multiplication des cycles carbonés favorise souvent l'action anesthésique. L'acétate de diéthylaminoéthyle est inactif mais le phénylacétate est assez actif pour être utilisé ; le diphénylacétate l'est encore plus (trasentine).

Si dans la formule $R - CO - O -$, nous intercalons le groupe phényle, nous obtenons une nouvelle famille $R - CO - C_6H_4 - O -$ présentant une activité anesthésique supérieure, il est vrai encore très faible (91). Pour R représentant un noyau phényle - cas de notre série - il est permis d'attendre une exaltation de l'activité.

D'autre part, nous retrouvons dans la formule de notre prototype (I) les parties constitutives que Quevauviller (125) considèrerait dans la molécule d'un anesthésique local :



- a) une partie lipophile à forme hydrocarbure comprenant un cycle.
- b) une partie intermédiaire à forme ester considérée comme pivot.
- c) une partie hydrophile à forme aminoalcoylée.

Par l'interposition du noyau phényle dans la partie intermédiaire, nous pouvons considérer les corps de la famille (I) comme des vinylogues des corps de la famille (II) (voir page 13).

Selon Quevauviller, les diverses substitutions apportées modifient les propriétés physiques de la molécule vers la liposolubilité ou l'hydrosolubilité, mais un certain équilibre doit être respecté entre ces deux potentialités. Une hydrophilie trop élevée

due à la présence de groupements polaires aurait pour effet d'empêcher la substance de migrer de la solution aqueuse vers la fibre nerveuse ; au contraire, une lipophilie trop élevée aurait pour conséquence de rendre la substance trop peu soluble dans l'eau.

Ces considérations concernent seulement le pouvoir de fixation des anesthésiques sur les cellules nerveuses.

Quant au mécanisme d'action, les corps de la famille (I), du fait de leur structure proche de celle de la procaine (II), peuvent être considérés comme des compétiteurs à l'égard des récepteurs acétylcholiniques.

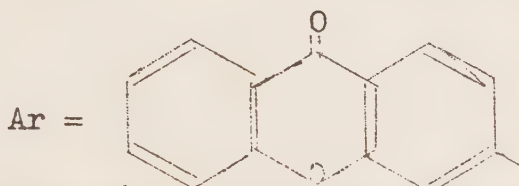
VARIATIONS .

A partir du prototype (I) nous avons apporté les variations suivantes, pour essayer d'exalter l'activité :

- Sur la partie lipophile.

1 - le groupe benzylcétone, à la place du groupe phényle terminal : l'allongement d'un chaînon CH_2 peut augmenter la lipophilie.

2 - le groupe xanthonique qui dérive de la structure de (I) par une nouvelle liaison, éthéroxyde, entre les deux cycles aromatiques



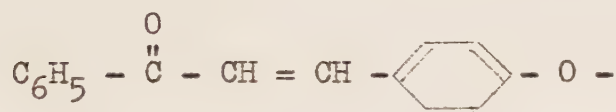
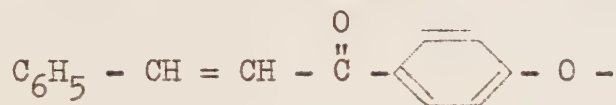
3 - le groupe thiophène, en remplacement de son isostère phényle (voir page 8).

4 - le groupe nitrophényle : la substitution du groupe nitro nous indiquera l'influence d'un groupe hydrophyle sur la partie lipophile. D'autre part, ce substituant électronégatif est susceptible d'augmenter la réactivité de la fonction cétone et ainsi son pouvoir de fixation sur son récepteur (voir page 12).

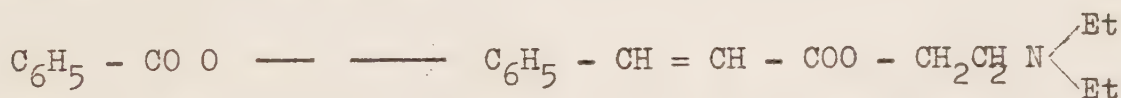
5 - le groupe vinylogue. Nous avons en effet supposé que l'intensité de l'action anesthésique était influencée par la fonction cétone. Pour garder cette influence nous nous sommes appuyés sur le principe de vinylogie exposé page 13.

De plus la conjugaison des doubles liaisons éthylénique, cétonique et aromatique peut multiplier les forces de liaison avec le substrat et donner une surface plane importante à la molécule prévenant l'approche d'autres métabolites. Enfin la liposolubilité ne peut être qu'augmentée.

Sur le prototype, nous avons donc intercalé le groupe $\text{CH} = \text{CH}$ d'un côté et de l'autre de la fonction cétone :



Remarquons que le cinnamate de diéthylaminoéthyle, connu sous le nom de "Phénacaine" dérive du benzoate (inactif) par interposition du groupe vinyle.



et que l'hydrocinnamate est beaucoup moins actif (15).

- sur la partie hydrophile .

Les diverses amines ont été essayées. Or dans le cas de la procaine, le cycle pipéridinique, à la place du reste diéthylamino, augmente l'activité ; le cycle de la morpholine peut diminuer la toxicité (27). Le groupe dibutylamino qui diminue l'hydrosolubilité et augmente la liposolubilité se trouve dans la butacaine.

C . ACTION ANALEPTIQUE .

Les anesthésiques locaux sont souvent antifibrillants. La fibrillation auriculaire est un trouble cardiaque dû à des altérations de conduction de l'oreillette et à des modifications de la période réfractaire. La fibrillation ventriculaire est une altération plus grave qui provoque l'arrêt de la circulation.

Ainsi la procaïnamide, de formule voisine de la procaine, est très utilisée comme dépresseur du myocarde.

C'est pourquoi, d'une part, notre intention est de faire essayer comme antifibrillants quelques uns des dérivés anesthésiques précédents tels que le chlorhydrate de diéthylaminoéthoxybenzophénone.

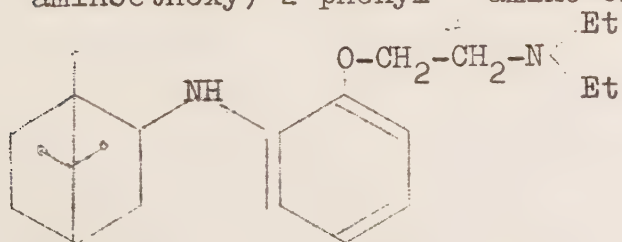
D'autre part, à partir des dérivés de ces diphenylcétones anesthésiques nous avons cherché à remplacer le groupe aromatique Ar



par un groupe terpénique possédant une affinité pour le tissu cardiaque. Nous avons ainsi substitué à la formule globale (Ar-CO) celle du camphre.

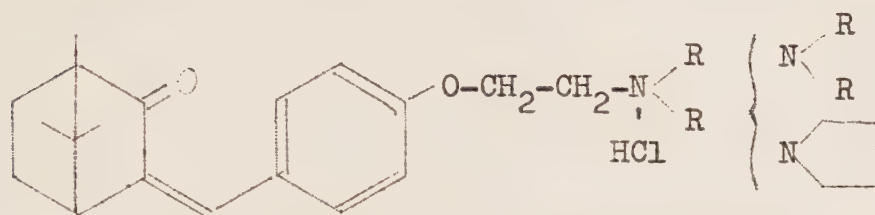
Le camphre montre en effet à forte dose une action dépressive sur le coeur. Sur le coeur intoxiqué par l'hydrate de chloral, les digitaliques, le chloroforme, le chlorure de potassium, etc..., il fait réapparaître les caractéristiques normales de l'amplitude et du rythme et retarde la fibrillation (124).

Des recherches récentes (112) ont montré que le [(diéthylaminoéthoxy)-2 phényl -amino-exo-2 bornane :

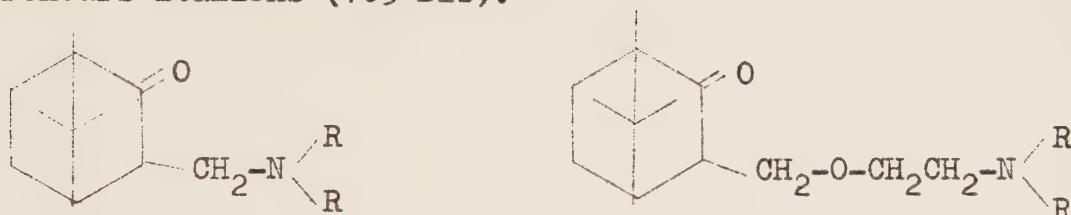


association du reste diéthylaminoéthoxyphényle et du camphre par un pont aminé, possédait une activité antifibrillante.

Remarquons enfin que le remplacement du reste aromatique (Ar-CO) par le camphre est susceptible d'augmenter la liposolubilité. Nous avons donc synthétisé le chlorhydrate de (p-diéthylaminoéthoxybenzylidène)-3 camphre et le dérivé pipéridino -



Cette formule est à rapprocher des substances suivantes utilisées comme analeptiques cardiovasculaires, préparées par des chercheurs italiens (109 Bis).



Le camphre est en effet un stimulant des centres bulbaires et produit sur la respiration une augmentation de l'amplitude des mouvements, particulièrement nette lorsque la respiration est déprimée par la morphine (III).

Nous avons aussi préparé le camphosulfonate de diéthylaminoéthoxy-4 phénacétyl-I benzène : soit l'association d'un des anesthésiques de la série précédente avec un dérivé du camphre.

D. ACTION SPASMOLYTIQUE ET CORONARODILATRICE .

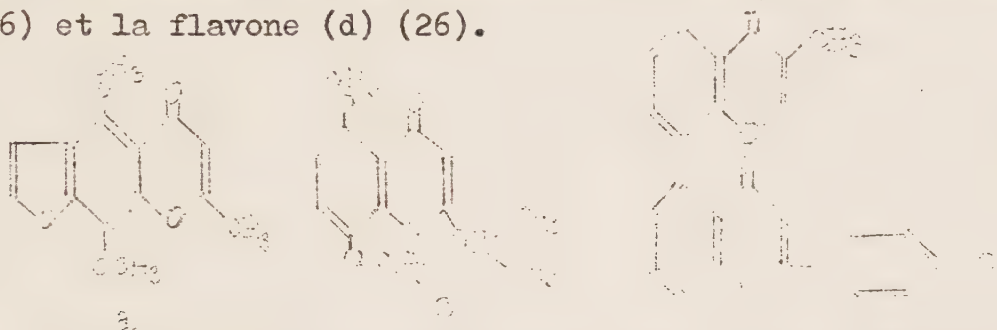
- Substances déjà connues .

Nous pourrions rattacher cette famille aux groupes précédents ; il existe, dans la catégorie des hypnotiques, des cétones cycliques, comme la cyclopentanone et la cyclohexanone, et aussi des dérivés coumariniques comme la coumarine elle-même et la méthoxy-7 coumarine (62).

A partir d'une structure pyronique α ou γ , nous avons espéré obtenir des corps antispasmodiques. Nous connaissons en effet une substance naturelle, la méthyl-2 diméthoxy-5,8 furano-6,7 chromone ou khelline qui est retirée des fruits de l'Ammi Visnaga, plante d'Egypte, utilisée en médecine populaire contre les spasmes de l'urèthre et la lithiase urinaire.

La khelline, comme beaucoup de ses congénères, possède en même temps qu'un effet antispasmodique, des propriétés coronarodilatatrices dont nous tiendrons compte dans l'étude de cette série chimique.

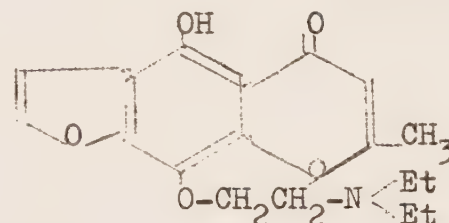
L'étude de la structure de la khelline (a) a conduit à proposer l'emploi de composés de structures voisines, telles que la méthyl-3 chromone (b), la diméthoxy-5,8 isopropyl-2 chromone (c) (126) et la flavone (d) (26).



L'insolubilité de la khelline dans l'eau a stimulé la synthèse de dérivés hydrosolubles. Fourneau proposa en 1953, le chlorhydrate de diéthylaminoéthoxy-8 hydroxy-5 méthyl-2 furano-6,7 chromone ou "nokhel", moins active.

Notons les produits suivants :

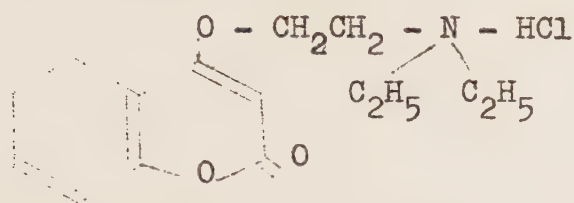
- la flavone-7-oxyacétate d'éthyle (Recordil) (26)
- les chromones azotées synthétisées par Schmutz (112)
- la (pyridyl-3)-2 chromone synthétisée par Pacheco (95)
- des phényl-2 aminoalcoxychromones comme la (p-méthoxyphényl)-2 diéthylaminoéthoxy-7 chromone (14)
- différentes associations de pyrones et de la théophylline (26).



- Nouvelles substances .

Dans un premier temps, nous inspirant des exemples précédents nous avons préparé divers éthers-oxydes diéthylaminoéthyliques de chromones, flavones, coumarines et autres pyrones apparentées. Certaines d'entre elles, comme la chrysine, existent à l'état naturel.

Nous avons finalement fait du chlorhydrate de diéthylamino-éthoxy-4 coumarine le prototype d'une nouvelle série,



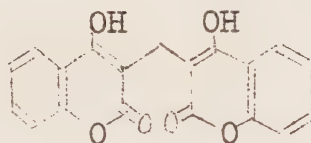
en apportant les variations suivantes :

- Substitution en 3 . Nous avons voulu étudier, comme pour la série des diphenylcétones anesthésiques, l'influence relative de groupes : méthyle, phényle, benzoyle et cinnamoyle substitués en 3.



Nous nous sommes souvenus que l'activité anticoagulante des dérivés de l'hydroxy-4 coumarine est en rapport avec l'alourdissement des substituants en 3.

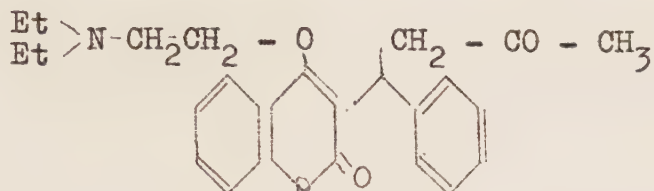
De plus, la "bis-hydroxy-4 coumarine"



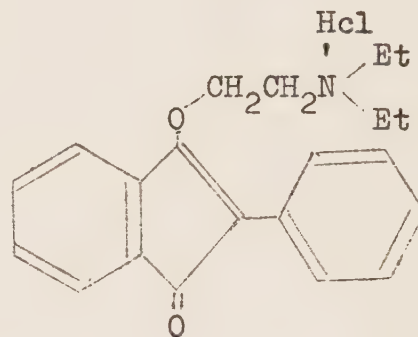
connue pour son activité anticoagulante, possède un effet coronarodilatateur, mais n'a aucune action sur le syndrome angineux (26).

Nous avons pensé qu'une analogie structurale était possible entre l'activité vasodilatatrice des dérivés de l'alcoylamino-alcoxy-4 coumarine et l'activité anticoagulante des dérivés de l'hydroxy-4 coumarine libre.

Nous avons préparé dans cette idée le dérivé diéthylamino-éthoxy de l'un des plus connus d'entre eux : la warfarine



Un anticoagulant actif, mais de structure légèrement différente - par suite de la disparition de l'oxygène intracyclique - est la phényl-2 indanedione qui présente une fonction énol sur laquelle nous avons greffé le reste diéthylaminoéthyle.

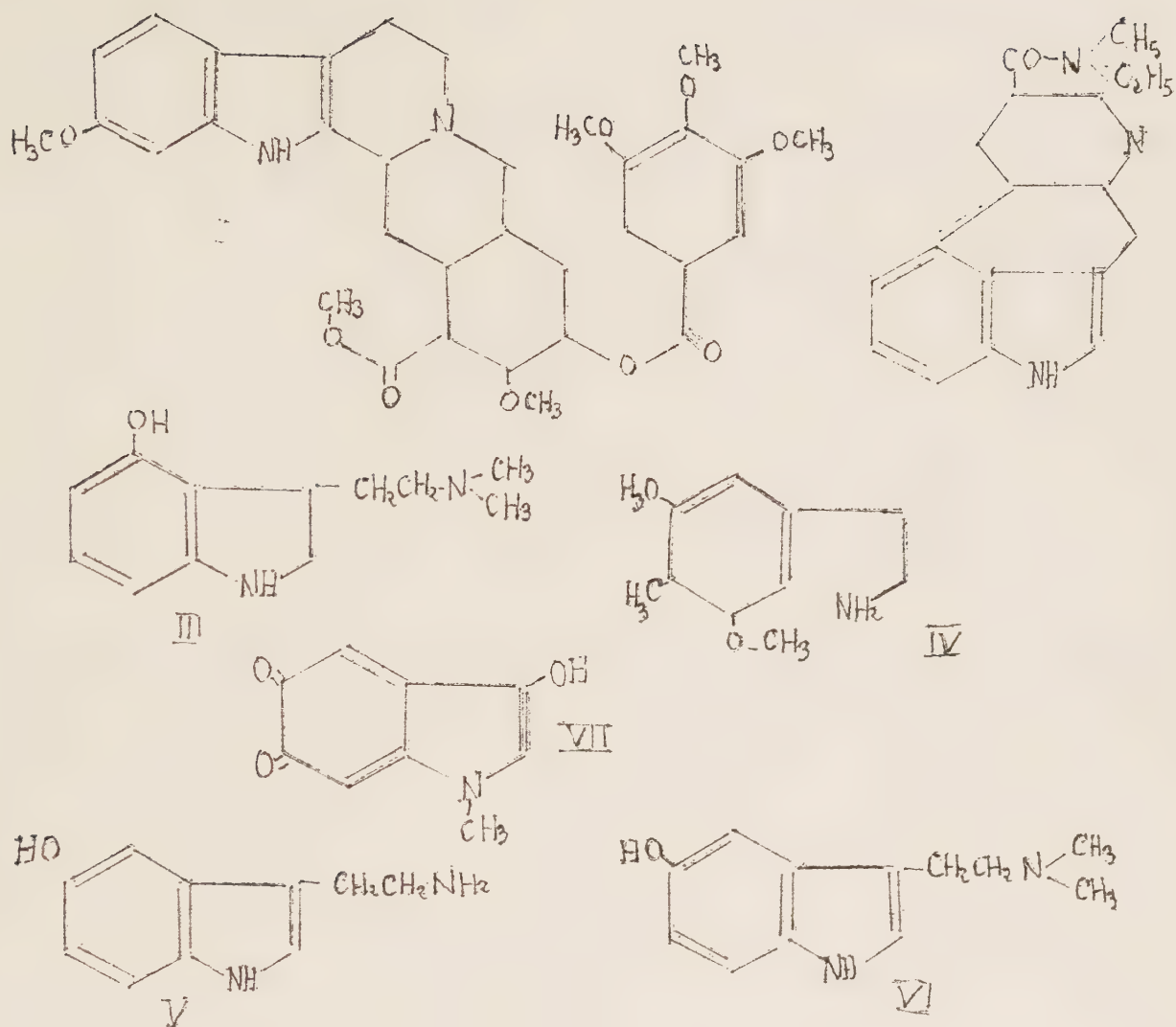


- Substitution sur le noyau aromatique . Les noyaux aromatiques méthoxylés se retrouvent dans diverses molécules actives comme par exemple la papavérine. Aussi nous avons préparé des homologues du prototype méthoxylé en 6 et en 7 séparément.

- Modification de la chaîne aminée . Nous avons remplacé le groupe diéthylamino par le groupe diméthylamino, pipéridino, pyrrolidino, dibutylamino - et nous avons allongé la chaîne d'un chaînon pour connaître l'influence d'une plus grande liposolubilité.

E . ACTION PSYCHOTROPE DES DERIVES INDOLIQUES .

Dans de nombreux cas des substances à noyau indolique ont un pouvoir de type psychostimulant ou, au contraire, dépresseur.



D'un côté la réserpine (I) et les alcaloïdes apparentés dépriment l'activité mentale (psycholeptiques) ; d'un autre côté le lysergamide (II), la psilocine (III) - dérivée de la psilocybine - (57), stimulent (psychoanaleptiques) ou dévient l'activité mentale (psychodysleptiques). Dans cette dernière catégorie nous pouvons ranger la mescaline (IV), alcaloïde naturel dont la structure rappelle le noyau indolique.

La sérotonine (V) a été impliquée dans les processus mentaux (78).

Notons encore d'autres psychomimétiques à noyaux indoliques : l'adrénochrome (VII) et la bufoténine (VI).

Ces produits ont reçu des applications en psychiatrie.

Nous avons pensé qu'un corps tel que le chlorhydrate de (p-diéthylaminoéthoxyphényl)-2 indole

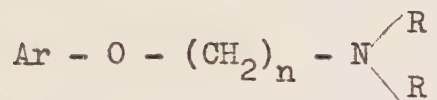


pouvait avoir une interférence dans le métabolisme du tryptophane ou de la sérotonine, sans savoir a priori, si on pouvait attendre une activité sédatrice ou stimulante.

Chapitre III

PRINCIPES DES SYNTHÈSES

DES DÉRIVÉS DIALCOYL- ET CYCLOALCOYL-AMINOALCOXYARYLES



Les dérivés dialcoyl- et cycloalcoyl-aminoalcoxyaryles résultent du :

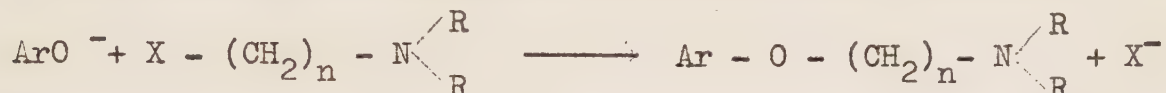
- greffage d'une chaîne aminée
sur différents phénols que nous aurons à préparer, et appartenant
aux familles suivantes des :

- hydroxyphénylcétones
- hydroxy-pyrones
- composés hydroxylés benzylidéniques
- hydroxyphényl-2 indoles.

FIXATION DU GROUPE DIALCOYLAMINOALCOYLE

Cette fixation a été faite selon deux méthodes principales, toutes deux revenant à créer un étheroxyde selon le procédé classique de l'action d'un halogénure sur un phénate.

Méthode directe . Par action d'une dialcoyl-(co-chloroalcoyl)-amine soit sous sa forme de chlorhydrate soit sous forme basique

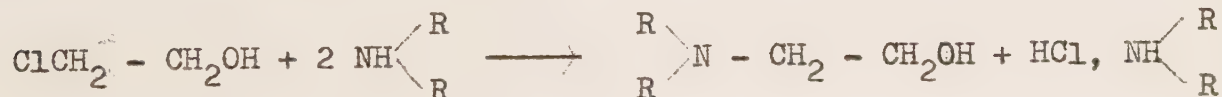


Dans le premier cas, la réaction s'effectue en milieu acétonique en présence de potasse. Le rendement dépend de la durée du reflux.

Dans le second cas, le phénate est d'abord préparé par action du méthylate de sodium sur le phénol; on fait agir ensuite le chlorure. La réaction plus complète que la première, donne de meilleurs rendements. Elle nécessite cependant l'usage d'une chloroalcoylamine qui, sous forme libre, est difficile à isoler et à garder. Certaines de ces bases sont en effet par suite de leur solubilité dans l'eau, difficiles à extraire. De plus elles se polymérisent ou se cyclisent facilement. Nous avons cependant retenu une méthode d'isolement du diéthylamino-2 chloro-1 éthane (21) par distillation sous vide au fur et à mesure de sa formation au cours de l'action de la soude en pailettes sur le chlorhydrate. La base diluée dans son volume de xylène reste stable à froid.

La dialcoyl-(p-chloroéthyl)-amine est obtenue selon les deux étapes de préparation courante :

1. formation d'alcoylaminoéthanol par action de la chlorhydrine du glycol sur l'amine secondaire.



2. chloruration par le chlorure de thionyle selon la réaction de Darzens (33) :



Habituellement la chloruration des alcools est catalysée par la pyridine. Ce rôle est tenu ici par la fonction amine liée à l'alcool.

La diéthyl-(γ -chloropropyl)-amine est préparée par action de la diéthylamine sur le chlorobromure de triméthylène où seul agit l'atome de brome plus labile.

Méthode indirecte . qui consiste à :

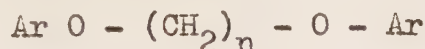
a) préparer l'halogénure d'aryloxyalcoyle



b) faire ensuite réagir une amine secondaire sur le dérivé bromé précédent, selon la méthode de Hofmann



La préparation de l'halogénure d'aryloxyalcoyle s'effectue en présence d'un excès d' -dibromoalcane afin de diminuer la formation parasite de diaryloxyalcane :



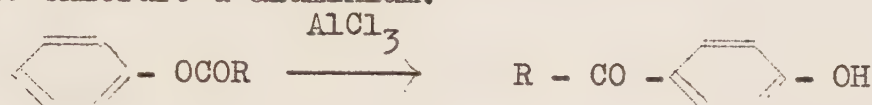
C'est la méthode de C.Schmidt modifiée par Gautier et Col. (48) par l'addition lente de méthylate de sodium au mélange des autres réactifs.

Les dialcoylaminoalcoxyaryles formés selon l'une de ces diverses méthodes sont souvent des huiles ou gommages solubles dans l'éther, insolubles dans l'eau mais dont les chlorhydrates sont généralement solubles dans l'eau, propriétés mises à profit pour isoler et purifier les produits.

PREPARATION DES HYDROXYPHENYLCETONES

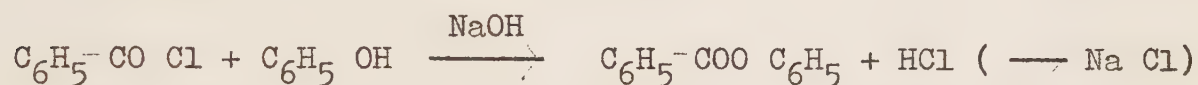
SYNTHESES DE FRIES .

Les préparations de la majeure partie des hydroxyphénylcétones sont une application de la transposition de Fries. Elle consiste en la transformation, nous le savons, d'esters phénoliques en para- et ortho-hydroxyphénylcétones, à l'aide d'un acide de Lewis tel que le chlorure d'aluminium.



Les esters sont préparés :

- 1) par action du chlorure d'acide sur le phénol, la transposition étant poursuivie dans le même milieu réactionnel.
- 2) par acylation de Schotten-Baumann :



- 3) par action de l'acide aromatique en présence d'oxychlorure de phosphore : méthode que nous avons adoptée pour préparer le nitrobenzoate de phényle, la réaction précédente donnant dans ce cas de mauvais rendements.
- 4) par action d'anhydride acétique sur la solution aqueuse de phénate (phénol, hydroquinone).

La transposition de Fries s'effectue le plus souvent dans le nitrobenzène, selon la méthode classique, avec le chlorure d'aluminium, à raison de 1,2 mole environ par mole d'ester:

ex : p-hydroxyacétophénone, p-phénacétylphénol.

Les esters d'acyles portant des groupes fortement électro-négatifs sont difficiles à transposer. Ainsi dans la préparation de l'hydroxy-4 nitro-4'benzophénone, nous avons ajouté un grand excès de chlorure d'aluminium.

L'absence de solvant nécessite aussi un net excès de réactif de condensation et une température réactionnelle plus élevée.

C'est ainsi que nous avons préparé, selon la littérature, la dihydroxy-2,5 acétophénone. Rosenmund et Schnurr (106) ont ainsi préparé la p-hydroxybenzophénone, en indiquant un rendement quantitatif que, malgré des expériences répétées, nous avons été loin d'obtenir. En augmentant la quantité relative de chlorure d'aluminium et la durée de chauffage, mais en abaissant la température réactionnelle : 100° au lieu de 140°, nous avons pu améliorer nos propres rendements.

Nous avons en effet remarqué qu'il y avait intérêt à diminuer la température de la réaction et à augmenter la durée de chauffage, non seulement pour favoriser la formation des dérivés para-hydroxy mais pour augmenter le rendement global.

A la place du chlorure d'aluminium, nous avons utilisé le fluorure de bore, sous forme de complexe fluorure de bore-acide propionique que l'on mélange au phénol, pour préparer la p-hydroxypropiophénone. A pression ordinaire, cet agent ne semble pas donner ici de meilleurs rendements que le chlorure d'aluminium. La littérature décrit son usage en tube scellé.

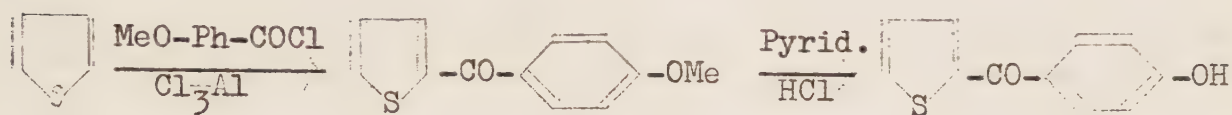
Le chlorure de zinc a été employé par Akram et Desai (1) pour obtenir, à partir du naphтол directement, l'ortho et le para-hydroxynaphtalène. On obtient de même la résacétophénone à partir de la résorcine.

Le chlorure de zinc mélangé à l'oxychlorure de phosphore nous a servi à synthétiser la trihydroxy-2, 2', 4 benzophénone à partir de la résorcine et de l'acide salicylique.

Dans la séparation des dérivés ortho et para, nous avons utilisé la différence de solubilité des sels de sodium, celui des dérivés ortho étant très peu soluble.

SYNTHÈSE DE FRIEDEL-CRAFTS .

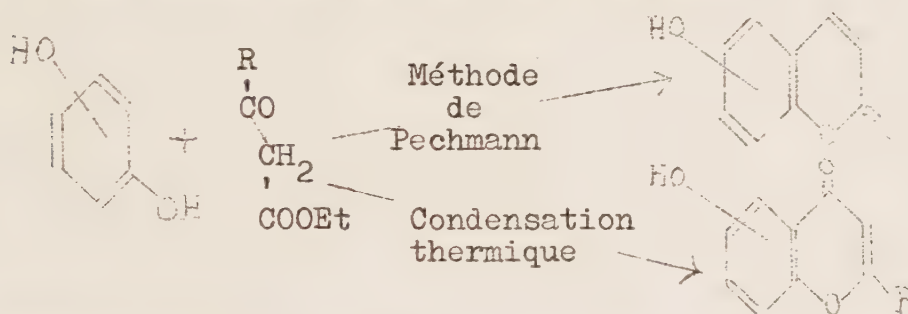
Cette méthode a été appliquée par Buu-Hoï pour préparer l'anisoyl-2 thiophène. La déméthylation de ce dernier par un excès de chlorhydrate de pyridine nous donne le (p-hydroxybenzoyl)-2 thiophène.



PRÉPARATION DES PYRONES

I. HYDROXY-7 PYRONES .

Par condensation d'esters cétoniques sur des polyphénols, nous pouvons obtenir selon les conditions soit des chromones soit des coumarines ou parfois le mélange :



MÉTHODE DE PECHMANN . De façon analogue aux réactions de Friedel-Crafts ou de Fries, la méthode de Pechmann comprend une substitution électrophile qui s'effectue, grâce aux acides de Lewis comme :

- le chlorure de zinc, dans les condensations du benzoylacétate d'éthyle sur la résorcine et la phloroglucine pour donner respectivement les hydroxy-7 et dihydroxy-5,7 phényl-4 coumarine,
- l'acide sulfurique concentré, pour préparer l'hydroxy-7 méthyl-4 coumarine à partir de la résorcine et de l'acétylacétate d'éthyle.

CONDENSATION THERMIQUE . Cette méthode consiste à synthétiser des flavones par simple chauffage, sans catalyseur, du mélange d'un polyphénol et d'un aroylacétate d'éthyle.

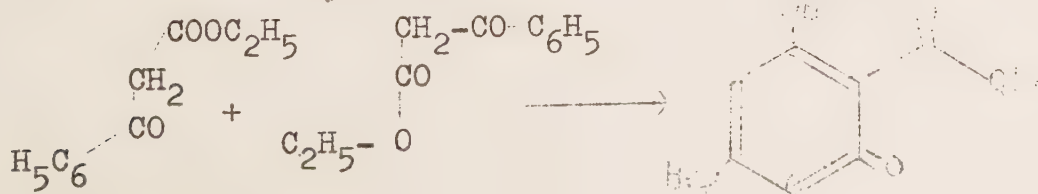
La méthode, découverte en 1951 par Mentzer, Molho et Vercier (84) a été largement développée par Pillon (85, 103). Elle fut améliorée encore par Pachéco par l'utilisation du vide (97). En opérant sous le vide de la trompe à eau, l'élimination de l'eau et de l'alcool formés au cours de la condensation est facilitée. Les températures sont maintenues vers 170°, au lieu de 250° à pression ordinaire (120).

La condensation thermique du benzoylacétate d'éthyle sur la résorcine par la méthode ordinaire sans usage du vide nous a donné l'hydroxy-7 flavone avec un mauvais rendement ; nous avons alors adopté l'usage du vide pour condenser le même ester sur la phloroglucine ; la chrysine a été ainsi obtenue avec un meilleur rendement.

La technique du chauffage sous vide ne semble pas réussir dans les condensations avec l'acétylacétate d'éthyle (hydroxy-7 méthyl-2 chromone).

D'une manière générale, la condensation thermique donne des chromones. Cependant celle de la cyclohexanone-2 carboxylate d'éthyle sur la résorcine a donné aussi une coumarine, soit donc un mélange d'hydroxy-7 tétraméthylène-2,3 chromone et d'hydroxy-7 tétraméthylène-3,4 coumarine. La moins grande solubilité de la chromone dans les solvants est utilisée pour la séparer de son isomère.

Lors de la condensation thermique du benzoylacétate d'éthyle avec un polyphénol, il se forme à côté de la flavone attendue une poudre jaune peu soluble dans l'alcool, F = 171-2°, soluble dans la soude diluée et l'ammoniaque. Perkin (101) a obtenu ce corps en chauffant à ébullition le benzoylacétate d'éthyle et l'appela "acide déhydrobenzoylacétique". Sa structure fut élucidée par Feist (40). C'est une γ -pyrone.



2. HYDROXY-4 COUMARINES .

ACYLATION ET AROYLATION.

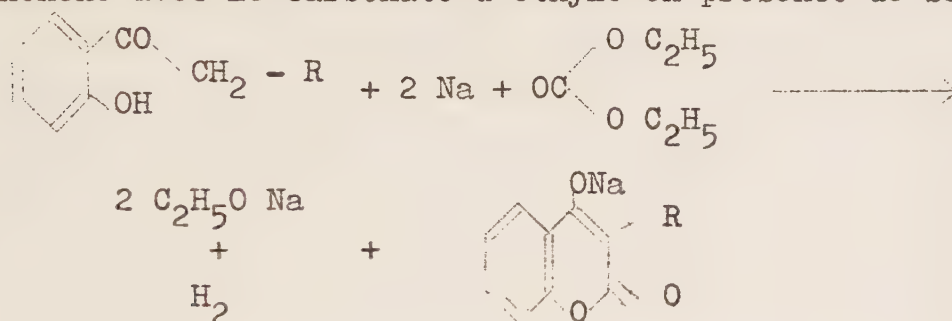
Selon les indications de la littérature, nous avons obtenu à partir de l'hydroxy-4 coumarine des acyl-3 et des aroyl-3 hydroxy-4 coumarines par des méthodes qui sont une extension des transpositions de Fries.

- la première méthode passe par l'intermédiaire d'un ester, la benzoxyloxy-4 coumarine qui, en présence de chlorure d'aluminium, donne le dérivé benzoyl-3 coumarine.

-- la seconde méthode est celle de Klosa avec l'oxychlorure de phosphore comme agent de condensation, elle nous a permis de préparer les dérivés acétyl-3 et nicotinoyl-3 coumarines.

METHODE DE BOYD-ROBERTSON .

Cette méthode consiste à faire réagir une o-hydroxyacétophénone avec le carbonate d'éthyle en présence de sodium ;

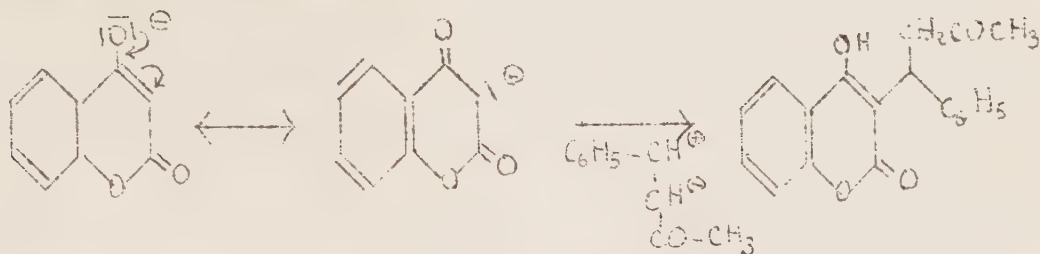


A partir de l'o-hydroxypropiophénone et de l'hydroxy-2 méthoxy-5 acétophénone, la littérature nous a livré la préparation des méthyl-3 et méthoxy-6 hydroxy-4 coumarines. Cette méthode nous a permis d'atteindre la méthoxy-7 coumarine à partir de l'hydroxy-2 méthoxy-4 acétophénone avec un rendement quantitatif.

Les méthylations de la dihydroxy-2,5 acétophénone et de la résacétophénone ont été réalisées par action ménagée du sulfate de méthyle en milieu alcalin. La fonction hydroxyle en 2 est protégée par la chélation due à la fonction cétone.

ALCOYLATION NUCLEOPHILE .

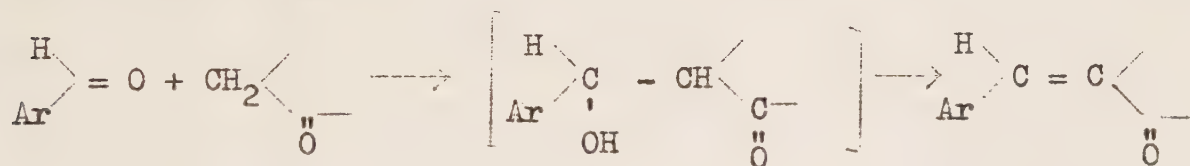
L'hydroxy-4 coumarine donne en milieu alcalin une forme énolate mésomère de carbanion.



Par réaction de ce composé sur la benzalacétone possédant des doubles liaisons activées, K.P.Link et Coll. ont obtenu la (phényl-1 acétyl-2 éthyl)-3 hydroxy-4 coumarine ou warfarine, produit connu comme raticide par action anticoagulante.

PREPARATION DES DERIVES BENZYLIDENIQUES

La benzylidénation consiste en la création d'une double liaison carbone-carbone, par condensation entre un carbonyle (du dérivé du benzaldéhyde) et un méthylène activé ici par une fonction cétone en α .



Le milieu de la réaction est alcalin dans les réactions qui suivent.

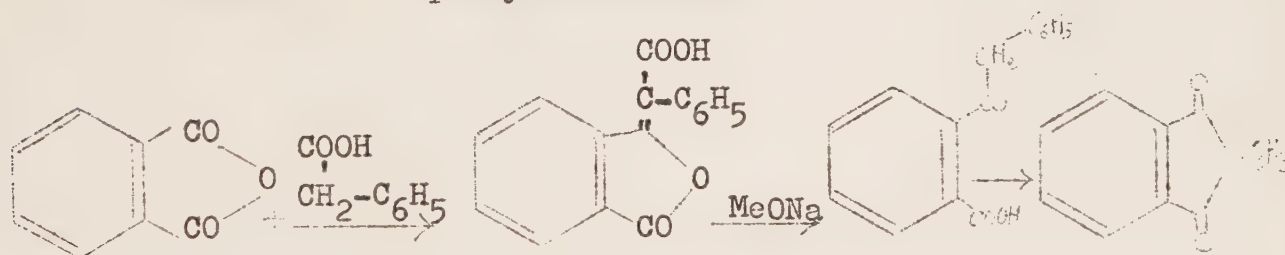
C'est ainsi que nous avons préparé, en suivant les indications de la littérature :

- 1'hydroxy-4' chalcone à partir du benzaldéhyde et de la p-hydroxyacétophénone.
- 1'hydroxy-4 chalcone à partir du p-hydroxybenzaldéhyde et de 1'acétophénone. L'hydroxyle libre de 1'hydroxy-benzaldéhyde semble ici gêner la réaction.

- la cinnamoyl-3 hydroxy-4 coumarine a été préparée par action du benzaldéhyde sur l'acétyl-3 hydroxy-4 coumarine. Nous nous sommes inspirés de la technique d'Ukita (87) qui a obtenu un rendement de 32 % en opérant avec le sodium. Nous avons amélioré le rendement, 57 %, en utilisant la soude, dans le même milieu alcoolique.

Comme le p-hydroxybenzaldéhyde semble peu actif, nous sommes partis de p-dialcoylaminoéthoxybenzaldéhydes, pour obtenir des benzylidène-3 camphres à partir du camphre. Le méthylène-3 du camphre est actif. Dans une première expérimentation, nous sommes partis du camphre sodé préparé par action de l'amidure de sodium. Le résultat n'est pas meilleur que celui que donnent les méthodes vues plus haut, à partir de soude et d'alcool sur le mélange des deux réactifs organiques.

Dans le cas du benzylidènephtalide, obtenu selon la méthode de Gabriel, par action de l'acide phénylacétique sur l'anhydride phtalique, l'agent de condensation est un acétate alcalin. Le benzylidènephtalide est un produit intermédiaire qui par action du méthylate de sodium se décarboxyle et donne, après isomérisation le sel de sodium de la phénylindanedione.



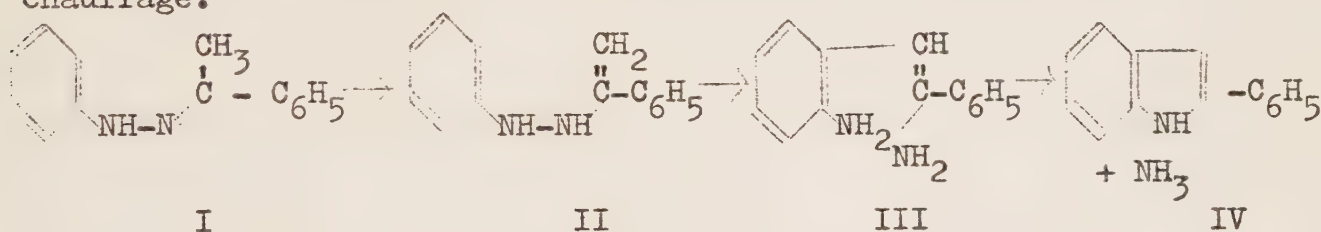
PREPARATION DES DERIVES DU PHENYL-2 INDOLE

METHODE d'E. FISCHER .

La synthèse d'E. Fischer (42) consiste à chauffer une phénylhydrazone en présence d'un acide de Lewis comme le chlorure de zinc, l'acide polyphosphorique ou l'acide chlorhydrique alcoolique, etc... La phénylhydrazone de l'acétophénone, par exemple, donne le phényl-2 indole. La cyclisation s'effectue avec départ d'ammoniac.

Le mécanisme proposé par Robinson et Robinson (105) et modifié par Allen et Wilson (2) serait le suivant.

Le produit (II) tautomère de l'hydrazone (I) subit un réarrangement en o-amino-phényléthylène-amine (III), suivant une transposition benzidinique. Cette diamine se cyclise par élimination d'ammoniac sous forme de sel d'ammonium, de la même façon que le chlorhydrate de diéthylènediamine se cyclise en pyrrolidine par chauffage.



Nous avons d'abord utilisé le chlorure de zinc pour préparer l'o-hydroxyphényl-2 indole à partir de la phényl-hydrazone de l'o-hydroxyacétophénone. Le rendement est inférieur à 50 %.

Pour préparer ce corps ainsi que d'autres indoles, A. Calvaire et R. Paillaud (22) ont utilisé l'acide polyphosphorique (5 volumes pour 1 de phénylhydrazone) à la place du chlorure de zinc. Cette modification que nous avons expérimentée améliore nettement les rendements qui sont de l'ordre de 80 %. Or, par la méthode classique au chlorure de zinc, de tels corps comme le phényl-2 indole, sont obtenus avec des rendements qui ne dépassent guère 65 %.

Par contre l'utilisation de l'acide polyphosphorique pour préparer le p-hydroxyphénylindole nous a donné des rendements très médiocres. Les difficultés d'isolement, dues à une forte tensioactivité des solutions d'extraction, semblent en être responsables. Nous sommes dans ce cas revenus au chlorure de zinc.

Nous relevons dans la littérature (5) une préparation du p-hydroxyphényl-2 indole à partir du chlorure de nickel, et une autre, à partir du chlorure de zinc, nécessitant une purification sur colonne d'alumine. Sans passer par une telle purification, nous avons obtenu un produit brut possédant le même point de fusion. Ce produit a tendance cependant à noircir dans les solvants. Nous supposons que ce dérivé p-hydroxy-phényl donne facilement des produits quinoniques. Nous avons pensé qu'il y avait intérêt à bloquer la fonction phénol.

Aussi, au lieu de préparer le dérivé (dialcoylaminoéthoxyphényl)-2 indole à partir du p-hydroxyphénylindole comme nous l'avons fait selon la méthode ordinaire indiquée p. 39, nous avons tenté de préparer un tel corps à partir de la phénylhydrazone du chlorhydrate de dialcoylaminoéthoxyacétophénone. La synthèse de Fischer appliquée par exemple à la phénylhydrazone du chlorhydrate de dibutylaminoéthoxyacétophénone, au moyen de l'acide polyphosphorique, nous a donné le p-dibutylaminoéthoxyphényl-2 indole avec un rendement de 79 %. Les rendements moyens obtenus avec les dérivés diéthylamino et pipéridino peuvent sans doute être améliorés.

L'emploi du chlorure de zinc pour préparer de tels dérivés n'a donné que des gommages.

Les indoles sont sensibles à l'action des acides; de ce point de vue l'acide polyphosphorique semble être un acide de Lewis plus doux que le chlorure de zinc mais suffisamment actif pour permettre la condensation. Cet acide a l'avantage de donner des mélanges homogènes, fluides, faciles à agiter et à chauffer. Son inconvénient est de demander de grands volumes et d'introduire des produits minéraux au cours de la purification.

METHODE DE BISCHLER .

Introduction. La méthode de Fischer exige l'emploi de phénylhydrazines qui sont instables et de préparations délicates. Aussi nous avons essayé de partir de l'aniline (de ses dérivés éventuellement) pour obtenir les indoles analogues à ceux préparés ci-dessus. Dans ce but nous avons adopté la méthode de Bischler.

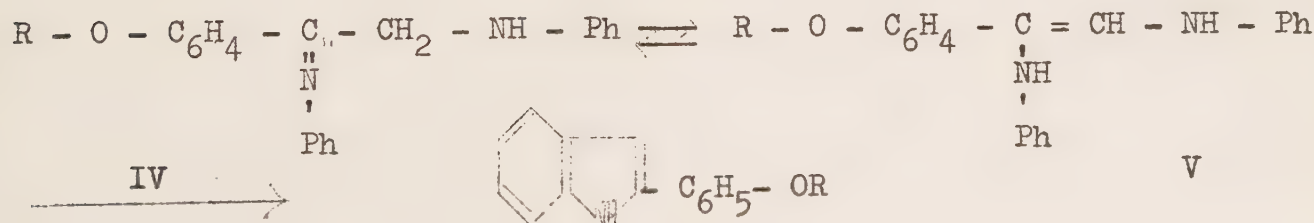
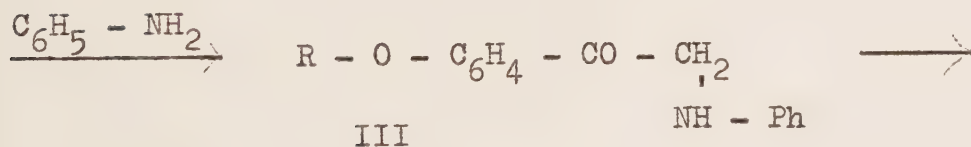
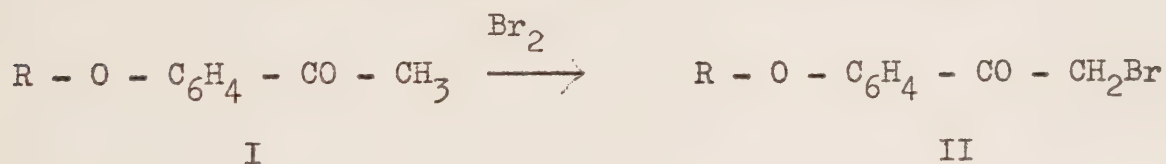
Principe. Le point de départ de cette synthèse (10) est un dérivé de la bromoacétophénone (II). Par action ménagée d'aniline, nous obtenons une phénacylaniline (III).

Par action d'aniline en excès, nous obtenons l'indole substitué en 2.

Nous devrions nous attendre à une substitution en 3.

La substitution en 2 (61) serait due à la condensation d'une seconde molécule d'aniline. Nous aurions donc formation d'une imine (IV) et de son mésomère (V) : une ènediamine. Le départ de la première molécule d'aniline donnerait l'indole substituée en 2.

Le schéma des réactions est donc le suivant :



Application. Avec $R = CH_3 - CO -$. Nous avons préparé le p-hydroxyphényl-2 indole à partir du p-acétoxy co-bromoacétophénone, la bromuration étant plus facile lorsque la fonction hydroxyle est bloquée. Au cours de l'isolement de l'indole, l'acétate est hydrolysé par l'acide chlorhydrique.

Avec $R = -CH_2 - CH_2 - N \begin{smallmatrix} Et \\ Et \end{smallmatrix}$. La bromuration des dérivés de l'acétophénone est favorisée par la transformation de l'amine en bromhydrate, au fur et à mesure de l'action du brome. Mais l'isolement d'un tel dérivé à la fois très hygroscopique et irritant représente une opération difficile.

L'indole isolé est bien le p-diéthylaminoéthoxyphényl-2 préparé précédemment par deux méthodes différentes. Le point de fusion des produits mélangés n'est pas abaissé. Les spectres U.V. sont les mêmes.

Remarque : Une méthode dérivée de celle de Bischler est la méthode de Nencki où l'on part d'une phénacylanilide que l'on chauffe en présence de chlorure de zinc. La cyclisation donne un phénylindole substitué en 2 ou en 3. Mais avec les dérivés para-hydroxylés, nous avons obtenu un produit noirâtre difficilement purifiable.

OBSERVATIONS SUR L'INFLUENCE DE LA FONCTION CETONE

Le voisinage de la fonction cétone aromatique et d'une autre fonction chez la même molécule peut expliquer certains faits dans les cas suivants :

. DIHYDROXY-5,7 FLAVONE .

L'action du chlorure d'aminocalcoyle, en milieu alcalin, a porté préférentiellement sur l'hydroxyle-7 plutôt que l'hydroxyle-5. Ce fait s'interprète par un phénomène de chélation :



entre l'hydroxyle phénolique en 5 et la fonction cétone en 4.

. DERIVES ACYL- ET AROYL-3 PYRONE-2 .

A part les dérivés benzoyl-3 (n° 1 et 18 de la série des pyrones), il nous a été impossible de préparer les alcoxy-4 acyl- et aroyl-3 pyrones à partir de "l'acide déhydracétique", de l'hydroxy-4 acétyl-3 coumarine, de l'hydroxy-4 nicotinoyl-3 coumarine.

Ces empêchements peuvent aussi s'expliquer par un phénomène de chélation entre l'hydroxyle phénolique 4 et le groupe cétonique substitué en 3.

. DIETHYLAMINOETHOXY-4 BENZOYL-3 COUMARINE .

Ce dérivé, a priori, sous forme base (n° 18 tableau IX) se distingue des autres éthers-oxydes d'aminocalcoyle par les caractères suivants :

f) L'analyse du produit séché sur anhydride phosphorique, 5 heures, sous 0,5 mm, indique la formule brute $C_{22}H_{25}NO_5$ et non la formule attendue $C_{22}H_{23}NO_4$, soit la présence de un OH_2 supplémentaire.

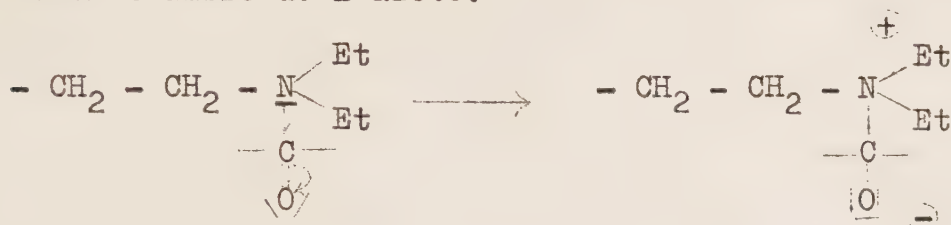
2) Son point de fusion : 243° est relativement très élevé pour la forme base que nous attendions.

(Notons que ce produit fond d'abord vers 195° puis se resolidifie pour de nouveau fondre à 243°).

3) Son insolubilité dans l'éther et sa légère solubilité dans l'eau.

Cette substance ressemble donc plus à un sel - genre chlorhydrate - qu'à une base habituelle. Aussi avons nous pensé à un sel interne.

Le rapprochement de la chaîne aminée et du groupe benzoyle donnerait lieu à une attaque nucléophile du groupe carbonyle par le doublet libre de l'azote.



Il est à remarquer que :

- le spectre UV de ce composé ($\lambda_{\text{max}} = 315 \text{ m}\mu$), comparativement à celui de la méthoxy-4 benzoyl-3 coumarine ($\lambda_{\text{max}} = 265 \text{ m}\mu$), semble indiquer une rupture de la conjugaison des doubles liaisons.
- l'action de l'acide chlorhydrique dilué redonne l'hydroxy-4 benzoyl-3 coumarine.

L'étude de la structure du produit reste à compléter.

Chapitre IV

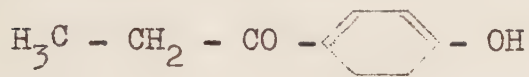
PARTIE EXPERIMENTALE

Dans ce chapitre nous donnons les préparations des :

- 1) Hydroxyphénylcétones.
- 2) Hydroxypyrones.
- 3) Dérivés benzylidéniques.
- 4) Phénylindoles.
- 5) Halogénures.
- 6) Dernières étapes de préparation ; tableaux.

1) - HYDROXYPHENYLCETONES

Nous avons rassemblé dans ce paragraphe diverses hydroxyphénylcétones obtenues par la transposition de Fries, et le dérivé thiophénone obtenu par la réaction intermédiaire de Friedel.

TRANSPOSITIONS DE FRIESP-HYDROXYPROPIOPHENONE .

Dans un ballon de 500 ml à trois tubulures, muni d'un agitateur et d'un thermomètre, 47 g de phénol

et 142 g de complexe acide propionique-fluorure de bore, de densité $d_{15} = 1,37$, sont mélangés et chauffés au bain-marie à 60° , $3/4$ d'heure. Le mélange refroidi est traité par une solution saturée d'acétate de sodium. Une huile se sépare qui se solidifie : 52 g. Par cristallisation dans l'alcool, on obtient 25 g de produit $F = 148^\circ$ (litt : 148°), rendement : 33 %.

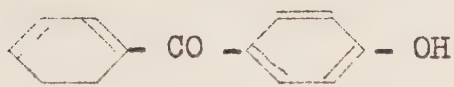
P-HYDROXYACETOPHENONE (106).

Dans un ballon à 3 cols muni d'un agitateur mécanique et d'un thermomètre, refroidi par un bain-marie

d'eau froide, 250 g d'acétate de phényle sont dissous dans 1450 g de nitrobenzène. On ajoute progressivement, de façon à ne pas dépasser 25° , 300 g de chlorure d'aluminium anhydre. Agitation 2 heures. On laisse 3 jours en agitant de temps en temps. Le mélange est ensuite jeté sur de l'eau glacée. Après décantation, la couche organique est extraite avec de la soude à 5 %. La couche supérieure aqueuse est lavée à l'éther. L'éther chassé, l'addition progressive d'acide chlorhydrique dilué provoque la précipitation d'un produit noir que

l'on sépare. La solution étant complètement acidifiée, un précipité rouge se sépare, qui est recristallisé dans de l'eau bouillante. On obtient de longues aiguilles blanches : 114 g, $F = 107^\circ$, (Litt. $F = 109^\circ$), rendement : 43 %.

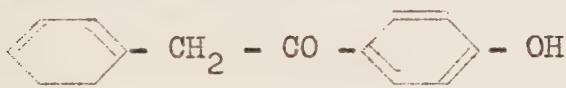
P-HYDROXYBENZOPHENONE .



Un mélange intime de 50 g de benzoate de phényle (préparé selon la méthode de Shotten-Baumann à partir

de chlorure de benzoyle et de phénol en présence de soude) et de 80 g de chlorure d'aluminium est chauffé dans un ballon sur bain métallique 30 minutes à 100° , et trituré de temps à autre. La masse, refroidie est traitée par un mélange de 100 ml d'acide chlorhydrique et 400 g de glace. On extrait par deux fois 125 ml d'éther. L'extrait étheré est lavé à l'eau, séché sur du sulfate de sodium sec et évaporé. Le résidu est recristallisé dans 100 ml de benzène. On obtient 30 g d'aiguilles prismatiques. $F = 133^\circ$ (Litt. $134-135^\circ$), rendement : 60 %.

P-PHENACETYLPHENOL .



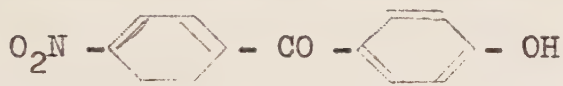
a) préparation de chlorure de phénylacétyle. Dans un ballon tricol de 1 l muni d'un agita-

teur mécanique à joint de mercure, d'un réfrigérant et d'une ampoule à brome, 136 g (1 mole) d'acide phénylacétique sont dissous dans 500 ml de benzène anhydre. Le chlorure de thionyle : 142 g (1,2 mole) est versé goutte à goutte. L'addition terminée, le mélange est chauffé 2 heures à la jaquette. Par distillation sous vide, on obtient 301 g de liquide, $Eb_{18} = 92^\circ$, rendement : 97 %.

b) transposition. Dans un ballon tricol muni d'un agitateur mécanique et d'un réfrigérant, 47 g de phénol (0,5 mole) et 77,3 g de chlorure de phénacétyle (0,5 mole) sont dissous dans 200 ml de

nitrobenzène. On laisse reposer la nuit. Le lendemain, on ajoute par petites fractions 47 g de chlorure d'aluminium (0,5 mole) et on abandonne 36 heures à température ambiante. Après addition d'eau glacée et de 120 ml d'acide chlorhydrique, on extrait à l'éther. L'extrait est séché sur du sulfate de sodium anhydre puis distillé. Le résidu noir est dissous dans l'alcool et la solution bouillie avec du charbon actif puis filtrée. On laisse cristalliser à la glacière. Après essorages et concentrations successifs du filtrat, on obtient 60 g de produit : $F = 148^\circ$ (Litt. $149-150^\circ$) rendement 57%.

HYDROXY-4 NITRO-4' BENZOPHENONE .

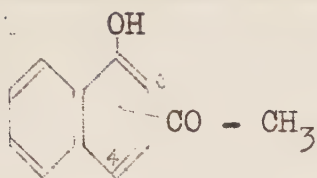


Ce corps avait été préparé au moyen d'une réaction de Friedel sur le phénétole (6), et plus ré-

cemment avec un rendement négligeable, dans l'acide polyphosphorique (92).

a) nitrobenzoate de phényle. Dans un ballon de 1 l muni d'un réfrigérant, un mélange de 45 g d'acide p-nitrobenzoïque, 47 g de phénol, 200 g de chlorure de zinc anhydre et 250 ml d'oxychlorure de phosphore est chauffé au bain-marie à $75-80^\circ$ pendant 4 heures. On obtient, après refroidissement, une masse cristalline rougeâtre que l'on traite par un mélange eau-glace contenant 250 ml d'acide chlorhydrique. Après essorage, lavage et séchage, on obtient 60 g d'aiguilles, $F = 132^\circ$ (Litt. 132°), rendement : 93 %.

b) transposition. Le nitrobenzoate, 47,5 g est dissous dans 250 ml de nitrobenzène. Le chlorure d'aluminium est ajouté en 5 portions de 38,8 g. Repos 24 heures. Chauffage ensuite 4 heures au bain-marie à 95° . De nouveau, repos 36 heures. On traite par un mélange d'eau glacée et de 100 ml d'acide chlorhydrique concentré. Après décantation, la phase organique est extraite à la soude diluée à 10 %. L'extrait alcalin, lavé à l'éther, est additionné d'acide chlorhydrique dilué. On obtient un précipité qui, décanté et recristallisé dans l'acide acétique donne 12 g d'aiguilles noirâtres, $F = 190^\circ$ (Litt. $190-192^\circ$), rendement : 25 %.

ACETYL-4 ET ACETYL-2 NAPHTOL-1 .

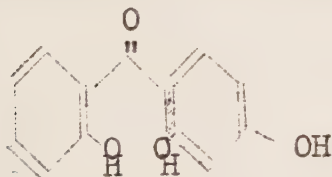
Dans un ballon tricol de 2 l., muni d'un agitateur et d'une ampoule à brôme, mélanger 120 g d'~~α~~-naphtol 120 g de chlorure de zinc fondu pul-

vérisé et 600 g de nitrobenzène. Bain-marie d'eau froide. Verser goutte à goutte 72 g de chlorure d'acétyle pendant 1/4 d'heure. Laisser une nuit à température ambiante. Triturer dans de l'eau le mélange pris en masse et extraire avec de la soude à 10 %. Ce traitement provoque un précipité abondant P₁ que l'on essore et qui, remis en suspension dans une solution diluée d'acide chlorhydrique, donne un précipité jaune 25 g, F = 103°.

Laver l'extrait aqueux alcalin à l'éther, l'acidifier par de l'acide chlorhydrique concentré. Un produit P₂ précipite. On l'essore et lave à l'eau.

Le précipité P₂ (137 g, F = 201° avec ramollissement à 150°) est traité par de l'essence C chaude, puis recristallisé dans de l'acide acétique. On obtient ainsi 64 g de dérivé para en aiguilles beiges, F = 201°, rendement : 43 %. (Litt. 200°, 58 %).

Le produit jaune issu de P₁, est recristallisé dans l'essence C déjà utilisée plus haut. On obtient ainsi 35 g de dérivé ortho, en aiguilles jaunes, F = 103°, rendement : 23 % (Litt. 103°, 27%).

TRIHYDROXY-2,2',4 BENZOPHENONE (35) .

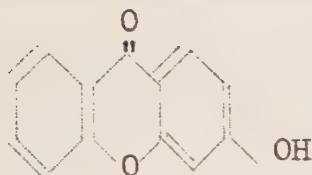
Un mélange de 50 g d'acide salicylique, 60 g de résorcine technique, 200 ml d'oxychlorure de phosphore et 200 g de chlorure de zinc anhy-

dre est chauffé au bain-marie, à 75-80°, 3 heures. Le mélange refroidi est traité avec agitation par 2 l d'eau glacée et 250 ml d'acide chlorhydrique concentré et abandonné une nuit. Les grumeaux de couleur carmin sont essorés puis traités par une solution de

bicarbonate de sodium. Il reste un produit rouge brique que l'on extrait par de l'eau bouillante. On obtient ainsi 32 g de longues aiguilles oranges, $F = 133^{\circ}$, rendement : 38 % (litt $F = 133^{\circ}$, 27%).

Ce corps est un intermédiaire dans la synthèse de l'hydroxy-3 xanthone.

HYDROXY-3 XANTHONE (35) .



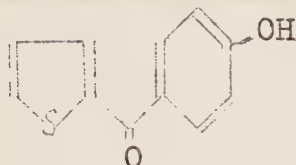
Dans une bouteille d'acier scellée de 1 l, munie d'un thermo-couple, entourée d'un moufle électrique chauffant, et posée sur un appareil

à secousses, un mélange de 29 g de trihydroxy-2, 2', 4 benzophénone et de 105 ml d'eau est chauffé vers 240° pendant 2 heures. La bouteille étant refroidie, on recueille de l'eau et un produit marron clair. Après essorage et séchage, on obtient 23,6 g de produit, $F = 251^{\circ}$, rendement : 85 % (litt. 242° , 100 %). Après recristallisation dans alcool + eau, le point de fusion ne change pas.

Remarque : A l'aide du même appareillage, nous avons tenté, d'après un brevet (16), de synthétiser sous pression l'hydroxy-3 fluorenone à partir de dichloro-2', 4 benzophénone, de solution de soude et d'oxyde de cuivre. Nous n'avons obtenu qu'un peu de la dihydroxy-benzophénone.

REACTION DE FRIEDEL

(P-HYDROXYBENZOYL)-2 THIOPHENE . méthode de Ng. Ph, Buu-Hoï (18).



a) chlorure de l'acide anisique :
on procède comme pour le chlorure
de phénylacétyle. $Eb_{15} = 147^{\circ}$.
(litt. $Eb_{14} = 145^{\circ}$) rendement

77 %.

b) anisoyl-2 thiophène. Dans un ballon à deux cols, muni d'un réfrigérant à double effet, 13 g de thiophène, 27 g de chlorure de p-méthoxybenzoyle sont mélangés avec 125 ml de sulfure de carbone. L'addition, par fractions de 20 g de chlorure d'aluminium anhydre entretient un léger reflux. Chauffage 1/2 heure à reflux léger au bain-marie. Après refroidissement, le contenu du ballon est versé sur un mélange de 200 g de glace pilée et un peu d'acide chlorhydrique concentré. La phase huileuse inférieure est décantée, séchée sur du sulfate de sodium sec. Le solvant chassé, le résidu est repris dans de l'alcool en présence de "Norit". On obtient ainsi 15 g de produit brun, $F = 75^{\circ}$ (litt. 76°).

c) déméthylation. Un mélange de 21 g d'anisoyl-2 thiophène et de 120 g de chlorhydrate de pyridine dispersé dans un volume égal de sable de Fontainebleau est chauffé vers 200° , sur bain métallique 10 minutes. La réaction est vive et donne un produit noir qui, une fois refroidi, est traité à l'eau et essoré. Le produit retenu est traité par de la soude à 10 % ; le filtrat acidifié donne un précipité noir que l'on essore et sèche. Par deux cristallisations successives dans le benzène, on obtient 10 g de précipité brun clair, $F = 116^{\circ}$ (Litt. 116°).

2) - PYRONES

I . HYDROXY-7 PYRONES

A - méthode de Pechmann

B - méthode de condensation thermique.

II . HYDROXY-4 COUMARINE

A - méthode de Boyd-Robertson

B - acylation et aroylation

C - alcoylation nucléophile.

I . HYDROXY-7 PYRONES

A - METHODE DE PECHMANN .

a) en présence de chlorure de zinc. Dans un ballon muni d'un réfrigérant à air et d'une ampoule à chlorure de calcium, le mélange de 1 mole de phénol, 1 mole d'ester cétonique et 2 moles de chlorure de zinc anhydre pulvérisé est chauffé dans un ballon au bain-marie bouillant 2 heures. De temps à autre le mélange est trituré. Il est ensuite versé dans de l'eau chaude avec agitation. Après refroidissement et essorage, le produit est recristallisé généralement dans de l'alcool.

Nous avons ainsi obtenu les deux produits suivants :

PHENYL-4 HYDROXY-7 COUMARINE : à partir du benzoylacétate d'éthyle sur la résorcine. Cristaux en feuillets roses : F = 244 ° (éthanol) (Litt. : 244°), rendement : 38 %.

PHENYL-4 DIHYDROXY-5,7 COUMARINE : à partir du benzoylacétate d'éthyle sur la phloroglucine. Cristaux : F = 233-235°, (Litt. 234°) rendement : 59 %.

b) en présence d'acide sulfurique concentré, en excès à la place du chlorure de zinc.

METHYL-4 HYDROXY-7 COUMARINE (129) : à partir de la résorcine et de l'acétylacétate d'éthyle. Aiguilles blanches : F = 185-186°, rendement : 89 % (Litt. : 185°, 97 %).

B . CONDENSATION THERMIQUE .

HYDROXY-7 FLAVONE (103) .

Un mélange de 26,4 g de résorcine pure et de 38,4 g de benzoylacétate d'éthyle est chauffé 1 h 15 vers 245-255° au bain métallique. Le liquide volatil est ainsi chassé au maximum. La gomme rouge formée est traitée par 400 ml de soude à 5 % en plusieurs fois. La solution alcaline, contenant le sel de sodium de l'hydroxy-5 flavone insoluble, est filtrée sur coton, puis lavée à l'éther et traitée par l'acide chlorhydrique concentré. Le précipité est essoré et redissous dans 300 ml d'alcool éthylique chaud. De fins cristaux bruns se forment. Après une nouvelle cristallisation, on obtient 8 g de produit, F = 238° (Litt. : 238°), rendement : 7 %.

CHRYSINE .

La phloroglucine, qui cristallise avec deux molécules d'eau, est déshydratée par chauffage sous vide au bain-marie bouillant.

Dans un ballon de 50 ml muni d'un réfrigérant à air, relié à une trompe à eau, un mélange de 16 g de benzoylacétate d'éthyle et de 16 g de phloroglucine sèche est chauffé sur bain métallique entre 150 et 155°, pendant 8 heures. Après refroidissement, on ajoute 80 ml d'alcool et on laisse reposer quelques heures, on triture et on laisse de nouveau reposer une heure. Après essorage et lavage avec 2 fois 20 ml d'éther sans aspiration

et sans remuer le solide, on obtient 6,5 g d'une poudre couleur de terre de Sienne, $F = 280^{\circ}$ au bloc Maquenne (litt. $289-290^{\circ}$), rendement 20 % (Litt. 35 %).

L'infériorité de nos rendements sont dus surtout à une cristallisation incomplète du produit dans l'alcool où il aurait fallu le laisser reposer au moins un jour.

HYDROXY-7 METHYL-2 CHROMONE (103) .

Obtenu par chauffage à 250° du mélange de la résorcine et de l'acétylacétate d'éthyle pendant 2 heures. Cristaux orange clair. : $F = 249^{\circ}$, rendement : 10,5 % (Litt. id.)

La technique du chauffage sous vide n'a pas amélioré ce rendement.

HYDROXY-7 TETRAMETHYLENE-2,3 CHROMONE .

Un mélange de 17 g de résorcine (0,13 mole) et de 22 g de cyclohexanone-2 carboxylate d'éthyle préparé selon la méthode de Kötz (70), est chauffé de la même façon que pour obtenir la chrysine. Mais le chauffage dure 3 heures avec des périodes successives de 10 minutes à pression ordinaire et 10 minutes sous vide. Il se forme une gomme qui est dissoute dans 25 ml d'alcool chaud, puis traitée par 200 ml de soude à 5 %. La solution alcaline est filtrée, lavée à l'éther. Par addition d'acide chlorhydrique, une gomme se sépare qui est lavée à l'eau puis cristallisée dans l'alcool.

Après essorage, on obtient 6,2 g de poudre marron qui, traitée par un mélange d'acétate d'éthyle et d'alcool, laisse déposer une poudre gris-argent : 1 g, $F = 277^{\circ}$ (avec carbonisation).

Un agglomérat cristallin, $F = 210^{\circ}$ environ, obtenu par concentration du filtrat précédent, est recristallisé plusieurs fois dans l'alcool pour donner un produit blanc: 3g, $F = 195-197^{\circ}$.

Le premier produit correspond à la chromone attendue (Litt. 277°, 86) et le second produit à la coumarine isomère : soit l'hydroxy-7 tétraméthylène-3,4 coumarine (Litt. 203-204°, 36).

BENZOYL-3 HYDROXY-4 PHENYL-6 PYRONE-2 .

Dans un ballon de 100 ml adapté comme pour la préparation de la chrysine, 38,4 g de benzoylacétate d'éthyle est porté au reflux à 165° pendant 32 heures. La masse, brun rouge, est traitée par de la soude à 5 %. La solution est filtrée et lavée à l'éther, puis acidifiée. Par cristallisation du produit séparé on obtient 6,8 g d'aiguilles jaunes, F = 171°.

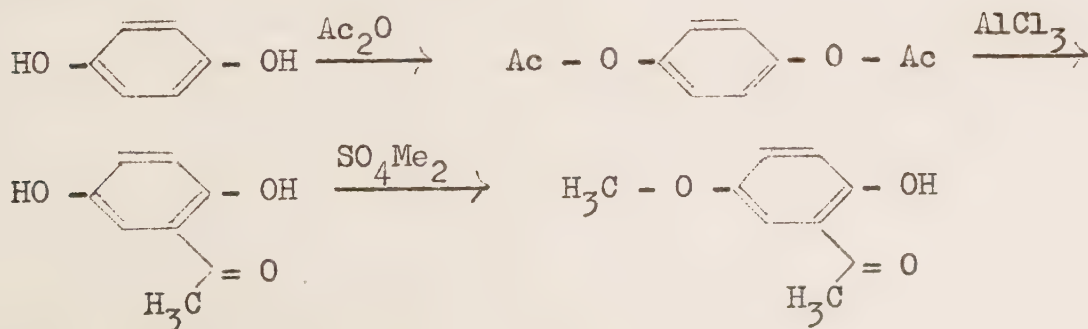
II - HYDROXY-4 COUMARINES

HYDROXY-4 METHYL-3 COUMARINE (128) .

Dans un ballon de 1 l muni d'un réfrigérant, un mélange de 10 g de sodium bien décapé et de 250 ml de xylène anhydre est chauffé jusqu'à début d'ébullition. On arrête le chauffage, bouche le ballon, et après avoir entouré le récipient de chiffons, on agite vigoureusement pour obtenir une fine division du métal. Après refroidissement, le xylène est décanté, rincé deux fois avec un peu de carbonate d'éthyle préalablement étêté (Eb = 124-126°). Ce carbonate d'éthyle : 300 ml est ensuite ajouté, et peu à peu 30 g d'orthoxypropionophénone. La température réactionnelle monte très progressivement. Il se forme à la place de la poudre de sodium des glomérules blancs et la solution s'épaissit. Elle est abandonnée une nuit. Le lendemain, la masse brune est chauffée 1/2 heure au bain-marie. L'excès de sodium est détruit par du méthanol. Dans le ballon refroidi, on verse de l'éther : 150 ml et de l'eau : 200 ml pour obtenir la séparation de deux couches. Après décantation, la solution aqueuse contenant le sel de sodium de la coumarine est filtrée. Les traces d'éther sont chassées sous vide. L'addition d'acide chlorhydrique à 50 % donne un précipité blanc crémeux que l'on essore et sèche 25,4 g, rendement 72 % (litt. 72 %) par recristallisation dans l'alcool absolu, F = 231° (litt. 231°).

METHOXY-6 HYDROXY-4 COUMARINE .

Nous devons préparer les matières premières selon le schéma de réactions suivant :



a) diacétate de l'hydroquinone ;

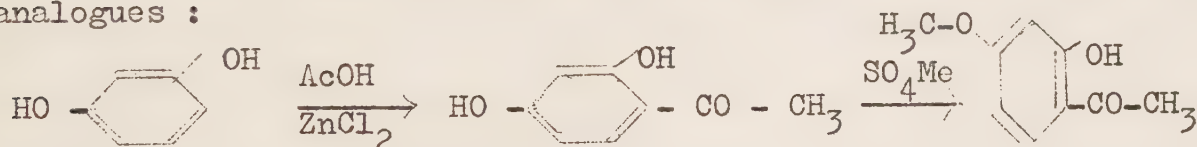
b) dihydroxy-2,5 acétophénone : préparée par transposition de Fries, avec le chlorure d'aluminium, à partir du diacétate d'hydroquinone et recristallisée dans le benzène. $F = 202^{\circ}$ (litt. $202-203^{\circ}$) (129).

c) hydroxy-2 méthoxy-5 acétophénone. Dans un mélange de 32,3 g de dihydroxy-2,5 acétophénone, 30 g de carbonate de potassium sec et 400 ml d'acétone anhydre, on verse goutte à goutte 26,4 g de sulfate de méthyle. Après 4 heures de reflux, l'acétone est évaporée, le résidu huileux est dissous dans une solution de soude. Cette solution est lavée à l'éther. L'acidification donne une huile noire qui se solidifie peu à peu. Après essorage et séchage, on obtient 28,5 g de produit. $F = 50^{\circ}$ (litt. 52°) (69); rendement : 82 %.

d) coumarine. Même méthode que pour la coumarine précédente. $F = 270^{\circ}$, rendement : 93 % (litt. 270° , 95 %) (46).

HYDROXY-4 METHOXY-7 COUMARINE .

Les étapes, pour obtenir les matières premières sont analogues :



a) résacétophénone : préparée à partir de la résorcine et de l'acide acétique en présence de chlorure de zinc anhydre (29).

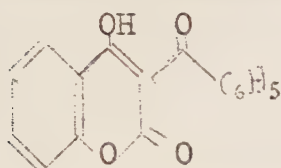
b) hydroxy-2 méthoxy-4 acétophénone : par la même technique de méthylation que précédemment. L'extraction à l'éther de la solution alcaline emporte quelques grammes d'une huile brune : la diméthoxy-2,4 acétophénone.

On obtient un produit brun clair, $F = 50-51^{\circ}$ (litt. 50° "péonol"), rendement : 87 %.

c) coumarine : les méthodes précédentes donnent ici un rendement quantitatif. Produit couleur crème, F = 259-260°, (litt. 256°, obtenu à partir de la coumarine diméthylée, 118).

B. ACYLATION ET AROYLATION des hydroxy-4 coumarines.

HYDROXY-4 BENZOYL-3 COUMARINE (87) .

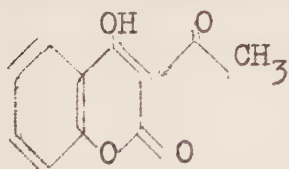


Dans un ballon de 100 ml, un mélange intime de 10,6 g de benzoxyloxy-4 coumarine (préparé selon 39) et de 32 g de chlorure d'aluminium,

est chauffé pendant 1 heure à 140-150° sur bain métallique.

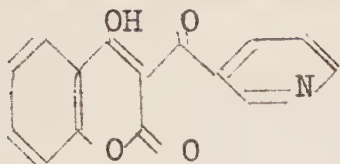
La masse noire refroidie est traitée par de la glace pilée, puis abandonnée une nuit. Une substance grise est lavée à l'eau, traitée par une solution de bicarbonate de soude à 5 % chaude. L'acidification progressive du filtrat donne un premier précipité que l'on sépare : 7 g, F = 146°, rendement 67 %, (litt. F = 147°, 67 %), puis un second produit : F = 149-150° qui est un mélange du produit initial et du produit benzoylé en 3.

HYDROXY-4 ACETYL-3 COUMARINE (67) .



La solution de 30 g d'hydroxy-4 coumarine dans 150 ml d'acide acétique est additionnée lentement d'oxychlorure de phosphore : 50 ml.

Le mélange est chauffé à reflux 1 heure, jusqu'à coloration rouge vin. Après refroidissement et prise en masse, l'excès d'oxychlorure de phosphore est détruit par un mélange d'eau et de glace. Après essorage, lavage à l'eau et séchage, on obtient 35 g de produit brut : F = 137° (litt. 137°), rendement : 79 %. Le produit n'a pas été recristallisé dans l'alcool.

HYDROXY-4 NICOTINOYL-3 COUMARINE . Méthode de Klosa (67).

Un mélange de 25 g d'hydroxy-4 coumarine et 35 g d'acide nicotinique est traité par 65 ml d'oxychlorure de phosphore. Une fois passé le

dégagement de chaleur, on porte au reflux 20 minutes. Après refroidissement, on verse dans de l'eau glacée. Le précipité brun rouge est essoré. Par cristallisation dans un mélange alcool-eau, on obtient 26 g d'aiguilles ocres, F = 93°, rendement 67 % (litt. aiguilles incolores, 91-93°, 85 %).

C - ALCOYLATION NUCLEOPHILE .(PHENYL-1 ACETYL-2 ETHYL)-3 HYDROXY-4 COUMARINE (109) .

On chauffe à reflux 22 g d'hydroxy-4 coumarine et 20 g de benzalacétone pendant 4 heures dans 80 ml de dioxane contenant 2 ml de pipéridine. La solution, une fois refroidie, est versée dans un mélange d'eau et de glace en agitant énergiquement. Une huile jaune se sépare qui cristallise progressivement. Le produit est recristallisé dans l'acétone aqueuse, F = 162°, rendement 67 %, (Litt. 161°, 67 %).

3) DERIVES BENZYLIDENIQUES

HYDROXY-4' CHALCONE . $\text{C}_6\text{H}_5 - \text{CH} = \text{CH} - \text{CO} - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{OH}$

Préparé selon la méthode de Kostanecki et Tambor (69 bis).

A une solution de 16 g de p-hydroxyacétophénone (préparée § 1) et de 16 g de benzaldéhyde dans 200 ml d'alcool chaud, on ajoute en agitant 32 g de soude à 50 %. On chauffe 1/2 heure au bain-marie à faible ébullition. Après refroidissement, le mélange est versé dans 250 ml d'eau et acidifié. Le produit jaune précipité est recristallisé dans l'alcool aqueux à 50 %.

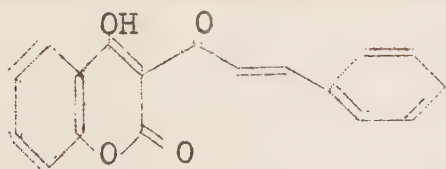
On obtient 23 g d'aiguilles jaunes, $F = 175^\circ$ (Litt. $172-173^\circ$), rendement : 90 %.

HYDROXY-4 CHALCONE . $\text{C}_6\text{H}_5 - \text{CO} - \text{CH} = \text{CH} - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{OH}$

Dans un mélange de 25 g d'hydroxybenzaldéhyde, 24 g d'acétophénone et 20 ml d'alcool, on verse 55 ml de soude 5 M en gardant la température du mélange en dessous de 30° . Le mélange, abandonné la nuit, est ensuite extrait à la soude diluée, lavé à l'éther et reprécipité par une addition d'acide qui laisse la solution à $\text{pH} \gtrsim 8$.

Recristallisation dans un mélange benzène-méthanol.
 $F = 182^\circ$, rendement inférieur à 20 % (Litt. $182-183^\circ, 5$; 37 %).

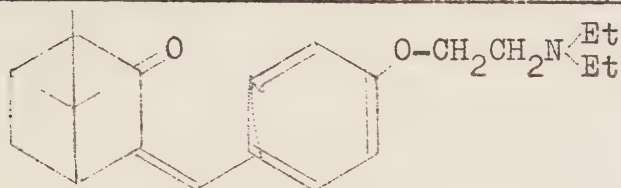
HYDROXY-4 CINNAMOYL-3 COUMARINE .



Dans un ballon muni d'un réfrigérant, une solution de 0,1 mole d'acétyl-3 hydroxy-4 coumarine (préparé § 2), 0,1 mole de benzaldéhyde et de 0,1 mole de soude dans 260 ml d'alcool est portée au reflux 4 à 5 heures. Il se forme peu à peu un précipité jaune. Après

refroidissement, le sel de sodium est essoré, traité par une solution d'acide acétique à 50 %. Après essorage et séchage, on recueille le produit : $F = 212^{\circ}$ (Litt. 212°), rendement : 57 %.

(P-DIETHYLAMINOETHOXYBENZYLIDENE)-3 CAMPHRE . (Tableau XI)



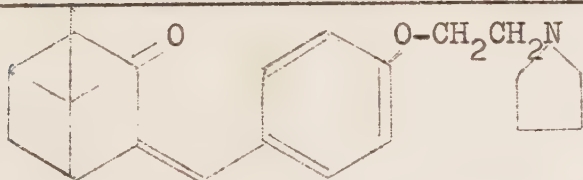
Dans 200 ml d'alcool, on dissout successivement 3,27 g de sodium, 21,7 g de camphre et 31,4 g de p-diéthyl-

aminoéthoxybenzaldéhyde (voir § 6). La solution devenue rouge est abandonnée 48 heures. Le produit boueux formé est traité par l'eau, acidifié, lavé à l'éther, alcalinisé puis extrait à l'éther. Dans l'extrait étheré lavé à l'eau puis séché, le passage d'acide chlorhydrique gazeux donne un précipité gommeux brun, puis un précipité cristallin jaune que l'on isole : 10,5 g, $F = 176^{\circ}$, rendement : 56,2 %.

Remarque : En opérant comme dans la préparation suivante - avec l'amidure - le rendement a été de 29 %. Le produit avait été cristallisé plusieurs fois dans l'acétone : cristaux blancs, $F = 176^{\circ}$. Produit très soluble dans l'alcool, assez dans la méthyléthylcétone, moyennement dans l'acétone et peu dans le benzène.

Analyse : $C_{23}H_{34}ClNO_2$,	calc. %	C 70,46	H 8,74	N 3,57
	tr.	70,59	8,43	3,67

(P-PYRROLIDINOETHOXYBENZYLIDENE)-3 CAMPHRE .(Tableau XI) .



Après reflux pendant 5 heures, d'un mélange de 11,8 g de camphre et de 5,3 g d'amidure de sodium dans 100 ml

de benzène anhydre, la solution rouge est décantée. On lui ajoute 13,1 g de p-pyrrolidinoéthoxybenzaldéhyde (préparée § 6). Reflux de nouveau pendant 4 heures. Après refroidissement, addition d'éther,

d'acide chlorhydrique dilué, décantation, l'extrait étheré est lavé à l'eau, séché, puis soumis à un barbotage d'acide chlorhydrique gazeux. Une gomme noire précipite. Après plusieurs cristallisations dans l'acétone où l'on sépare un produit cristallin d'une gomme brune, on obtient 5,8 g d'un produit jaune : $F = 170^\circ$, rendement 25 %.

Par recristallisation dans de la méthyléthylcétone additionnée d'un peu de méthanol, puis d'acétone, on obtient un produit se présentant en concrétions blanches, $F = 172^\circ$.

Analyse : $C_{23}H_{32}ClNO_2$, Calc. % C 70,83 H 8,27 N 3,59
tr. 70,00 8,11 3,53

PHENYLINDANEDIONE . Technique (93) .

Un mélange de 110 g d'anhydride^{id} phtalique, 100 g d'acide phénylacétique et 2,5 g d'acétate de sodium anhydre est chauffé 2 heures, en distillant l'eau. La masse réactionnelle reprise par l'alcool chaud laisse cristalliser le benzalpthalide, $F = 96-8^\circ$. Celui-ci, 11,2 g est dissous dans une solution de méthylate de sodium (1,7 g Na dans 100 ml MeOH).

La solution rouge sombre est évaporée, le résidu est repris dans de l'eau bouillante qui, après refroidissement, donne des aiguilles rouges : 10,8 g du sel de la phénylindanedione.

4) - PHENYLINDOLES

1 - Méthode de Fischer(P-HYDROXYPHENYL)-2 INDOLE .

a) Phénylhydrazone de la p-hydroxyacétophénone. Des quantités équimoléculaires de p-hydroxyacétophénone et de phénylhydrazine sont mélangées et chauffées 1 heure au bain-marie bouillant. La masse solide obtenue est dissoute dans le minimum d'alcool chaud. On obtient ainsi la phénylhydrazone en rendement presque quantitatif : cristaux : F = 149-150° (Litt. 151°).

b) Cyclisation. Dans un erlen-meyer de 500 ml à large col, un mélange de 25 g de phénylhydrazone et de 110 g de chlorure de zinc est chauffé sur bain d'huile à 170° avec agitation manuelle. On sort l'erlen lorsque des fumées blanches se dégagent et on agite pendant 2 à 3 minutes. La gomme est alors mélangée avec 90 g de sable de Fontainebleau, puis traitée par 300 ml d'eau et 12 ml d'acide chlorhydrique concentré. On laisse tiédir 16 heures au bain-marie. Après essorage, le produit est traité par de l'alcool bouillant, essoré et lavé par de l'alcool. Le filtrat est concentré. Le précipité obtenu est purifié dans l'alcool. On obtient ainsi 11,3 g d'un produit gris clair, F = 228°, rendement : 49 % (Litt. F = 227-229°, 23 %).

La recristallisation dans un mélange de benzène et d'un peu de méthanol donne des feuillets blanc crème, F = 235°.

(O-HYDROXYPHENYL)-2 INDOLE .

L'agent de condensation est l'acide polyphosphorique obtenu par mélange équimoléculaire d'acide orthophosphorique à 85 % et d'anhydride phosphorique : la réaction est très exothermique.

Dans un ballon tricol muni d'un agitateur mécanique et d'un thermomètre, on rend homogène le mélange de 47,3 g d'anhydride phosphorique et de 35 g d'acide phosphorique à 85 %. Après refroidissement vers 130°, on ajoute 16,9 g d'o-hydroxyacétophénone phénylhydrazone (F = 110°, préparé à partir de l'o-hydroxyacétophénone). La température réactionnelle monte vers 200°. Il faut refroidir au bain-marie. L'agitation dure 1/2 heure. La masse brune atténuée est versée dans de l'eau glacée ou elle se désagrège peu à peu. Le produit est essoré, séché puis cristallisé dans un mélange benzène-méthanol. Après une seconde cristallisation on obtient 13,3 g d'aiguilles, F = 159°, rendement : 85 % (Litt. F = 161-162°, 75 %).

(P-DIETHYLAMINOETHOXYPHENYL)-2 INDOLE . (Tableau X, n° 2)

a) phénylhydrazone de la p-diéthylaminoéthoxyacétophénone obtenue en portant au reflux un mélange équimoléculaire de chlorhydrate de p-diéthylaminoéthoxyacétophénone (voir § 6 A), et de phénylhydrazine. Chlorhydrate, F = 173-4°, rendement : 95 %.

Analyse :	$C_{20}H_{29}ClN_3O$,	Calc. %	C	66,19	H	8,05	N	11,58
	tr.			65,70		8,01		11,22

b) cyclisation. Dans un ballon tricol de 250 ml muni d'un thermomètre et d'un agitateur mécanique, la phénylhydrazone précédente 25 G est mélangée avec 5 fois son poids d'acide polyphosphorique. On chauffe lentement dans un bain d'air jusqu'à 170° puis on laisse refroidir.

Le mélange est agité avec une quantité suffisante d'eau, puis additionné d'une solution de soude jusqu'à alcalinité franche. Le précipité formé est essoré puis traité par de l'alcool chaud. La filtration chaude retient du produit minéral. Les cristaux se forment directement dans le filtrat alcoolique : 3,8 g. Lamelles argentées, F = 175°, rendement : 16 %.

Le point de fusion du mélange de la substance avec le produit préparé à partir du (p-hydroxyphényl)-2 indole selon la méthode § 6, A n'est pas abaissé.

Par passage d'acide chlorhydrique gazeux dans une suspension de la substance dans de l'alcool, on obtient le chlorhydrate, F = 260°.

Analyse : $C_{20}H_{25}ClN_2O$,	Calc. %	N	8,12
	tr.		8,20

Les deux produits qui suivent sont préparés selon la même technique.

(P-PIPERIDINOETHOXYPHENYL)-2 INDOLE .. (Tableau X, n° 3)

a) le chlorhydrate de p-pipéridinoéthoxyacétophénone est préparé selon la méthode du § 6, A.

la phénylhydrazone : cristaux jaunes, F = 150° (alcool absolu), rendement 64 %.

Analyse : $C_{21}H_{28}ClN_3O$;	Calc. %	C	67,45	H	7,55
	Tr.		66,07		8,01

b) cyclisation. Le produit final : F = 183° (alcool) rendement 35 %. Son chlorhydrate, F = 266° (alcool).

Analyse : $C_{21}H_{25}ClN_2O$	Calc. %	7,86
	Tr.	7,80

(P-DIBUTYLAMINOETHOXYPHENYL)-2 INDOLE (Tableau X, n° 6)

a) le chlorhydrate de p-dibutylaminoéthoxyacétophénone, préparé selon la méthode du § 6, A.

la phénylhydrazone, à l'état de gomme :

Analyse : $C_{24}H_{36}ClN_3O$,	Calc. %	C	68,95	H	8,68
	Tr.		68,48		8,56

b) cyclisation. Le produit se présente en lamelles brillantes, F = 153° (alcool), rendement : 79 %.

Analyse : $C_{24}H_{32}N_2O$, Calc. % C 79,08 H 8,85
 Tr. 79,28 9,04

le chlorhydrate, F = 220° (alcool)

Analyse : $C_{24}H_{33}ClN_2O$, Calc. % N 6,91
 Tr. 6,89

2 - Méthode de Bischler

Technique avec R = $CH_3 - CO -$ (voir p. 56)

1 - P-ACETOXYACETOPHENONE .

Obtenue par action de 51 g d'anhydride acétique sur 58,8 g de p-hydroxyacétophénone (voir § 1) dissoute dans 270 ml de soude à 10 % et agitation avec 300 g de glace pilée. Après essorage et séchage, 67 g de produit sont obtenus : F = 54° (Litt. 54°), rendement 76 %.

2 - P-ACETOXY ω -BROMOACETOPHENONE .

Obtenue en ajoutant 15,5 g de brome à 66,5 g de l'ester dans 400 ml de sulfure de carbone à 2°. On obtient 68 g de produit, F = 71°, rendement : 71 % (Litt. 71-2°, 80 %).

3 - P-ACETOXYPHENACYLANILIDE .

L'addition de 8,56 g de dérivé bromé (1/3 mole) sur 15,5 g d'aniline (5/3 moles) est exothermique. La masse obtenue est traitée par de l'alcool chaud. On recueille 2,7 g de produit jaune, F = 140° (Litt. 138°) (53).

4 - (P-HYDROXYPHENYL)-2 INDOLE .

Le même mélange de 8,56 g de dérivé bromé et de 15,5 g d'aniline est chauffé à ébullition 1/4 d'heure. Après refroidissement, il est traité par de l'acide chlorhydrique dilué à 25 %,

plusieurs fois de suite, puis par de l'alcool chaud.

L'addition d'eau au filtrat alcoolique donne un précipité blanc, $F = 228^{\circ}$. Le point de fusion de son mélange avec le (p-hydroxyphényl)-2 indole n'est pas abaissé. L'ester (VI) a été hydrolysé au cours du traitement. Le rendement est inférieur à 10%.

Technique avec $R = -CH_2 - CH_2 - N \begin{smallmatrix} \text{Et} \\ \text{Et} \end{smallmatrix}$

1 - DERIVE BROME .

Obtenu par action de 1 mole de brome sur 1 mole de p-diéthylaminoéthoxyacétophénone (forme base) dissoute dans l'éther. Le produit précipité est essoré et cristallisé difficilement dans la méthyléthylcétone. On obtient un bromhydrate, $F = 134^{\circ}$, rendement 32 %.

2 - (P-DIETHYLAMINOETHOXYPHENYL)-2 INDOLE (Tableau X, n° 2)

Le mélange du dérivé bromé précédent et de 6 fois sa quantité molaire d'aniline est bouilli 1/4 d'heure, puis après refroidissement, versé dans de l'acide chlorhydrique dilué à 25 %. Un précipité apparaît lentement. Le produit recristallisé dans l'alcool présente le même spectre U.V. que le produit - forme chlorhydrate - déjà substitué en 2. Le point de fusion n'est pas abaissé ; $\log \lambda_{250} = 4,15$ $\log \lambda_{310} = 4,37$; rendement 14 %.

5) HALOGENURES DIVERSa) Halogénures d'aryloxyalcoyle : $\text{Ar}-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{X}$

Technique générale (48). Dans un ballon tricol muni d'un réfrigérant et d'un agitateur mécanique, 1 mole de phénol est dissoute dans le minimum d'alcool chaud. Le mélange, additionné de 3 moles de bromure d'éthylène (ou de triméthylène), est porté à ébullition douce. Une solution alcoolique d'éthylate de sodium, 1,2 mole, est introduite goutte à goutte avec agitation. Après la fin de l'addition, le reflux est poursuivi 3 heures. Après assorage du précipité, l'alcool et l'excès de bromure d'éthylène (ou de triméthylène) sont récupérés par distillation. Le résidu est traité par l'éther ; la solution étherée est lavée par de la soude diluée, puis par l'eau et séchée.

Le dérivé bromoéthylé (ou propylé) est isolé après décantation et distillation de l'éther.

Le premier précipité essoré est traité par de l'eau; le bromure de sodium se dissout laissant place à un produit cristallin blanc correspondant au produit d'action secondaire :



A partir de la solution alcaline de lavage, le phénol qui n'a pas réagi est récupéré :

P-(BROMO-2 ETHOXY) ACETOPHENONE : gomme, rendement : 38 %.

P-(BROMO-3 PROPOXY) ACETOPHENONE : F = 40°, rendement : 20 %.

Produit doublé : F = 94°. Dans cette préparation, le bromure de triméthylène a été ajouté à la solution alcoolique de phénate.

(BROMO-3 PROPOXY)-1 ACETYL-4 NAPHTALENE : F = 60°

Produit doublé : F = 120°

P-(BROMO-2 ETHOXY)-BENZOPHENONE : F = 68-70°, rendement : 63 %

Produit doublé : F = 199°.

b) Diethylamino-3 Chloro-1 propane (80)

A une solution de 25 g de chlorobromure de triméthylène (0,1 mole) dans 15 ml d'éther, 31,2 ml de diéthylamine (0,2 mole) est ajoutée goutte à goutte ; le mélange réactionnel est maintenu à 35-40° pendant plusieurs heures au bain-marie.

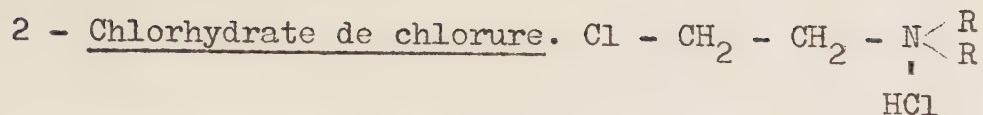
La solution étherée est lavée à l'eau, séchée, décantée, évaporée. Rendement : 63 %.

c) Chlorures d'alcoylaminoalcoyles.

1 - Dialcoylaminoéthanol. Dans un ballon muni d'un réfrigérant, 1/10 mole de chlorhydrine du glycol est mélangée à 1/10 mole d'amine secondaire. Le dégagement de chaleur une fois passé, le mélange est chauffé au bain-marie pendant 3 heures. Le réfrigérant enlevé est remplacé par un agitateur mécanique efficace et 0,1 mole de potasse en pastilles est ajoutée avec un peu de méthanol. La potasse ayant complètement réagi, de l'éther est ajouté et le chlorure de sodium est essoré. Le filtrat est distillé.

Ont été ainsi obtenus :

- DIBUTYLAMINOETHANOL : $Eb_{15} = 115-120^{\circ}$, rendement : 74 %
(Litt.: $Eb_7 = 91-96^{\circ}$)
- PIPERIDINOETHANOL : $Eb_{21} = 88-91^{\circ}$, rendement : 74 %
(Litt.: $Eb_{20} = 95^{\circ}$, 86 %) (12)
- MORPHOLINOETHANOL : $Eb_{12} = 105^{\circ}$, rendement 89 %
(Litt.: $Eb_{24} = 118-20^{\circ}$) (47)
- PYRROLIDINOETHANOL : $Eb_{16-17} = 74^{\circ}$, rendement : 69 %
(Litt.: $Eb_{20} = 85^{\circ}$, 83 %)



Technique générale. Dans un ballon tricol muni d'un agitateur mécanique, d'une ampoule à brome et d'un réfrigérant, 0,1 mole de l'aminoalcool est dissous dans 2 à 3 fois sa quantité de benzène anhydre. Le mélange étant agité et refroidi dans de la glace, le chlorure de thionyle : 1,5 fois la quantité théorique - fraîchement distillé -, est ajouté goutte à goutte. L'addition terminée on continue de la façon suivante :

- dérivé diméthylé : le mélange réactionnel est chauffé au bain-marie bouillant. Un produit blanc est essoré, lavé au benzène puis à l'éther anhydres, $F = 200^\circ$ (litt 200°), rendement 80%.

- dérivé dibutyle : le mélange réactionnel est chauffé 2 heures au bain-marie bouillant; puis le benzène et l'excès de chlorure de thionyle sont chassés sous vide. Le résidu gommeux noir est dissous dans l'alcool isopropylique chaud; cette solution est additionnée d'éther isopropylique et abandonnée au froid. Le mélange pris en masse est assoré et lavé à l'éther isopropylique.

$F = 95^\circ$, rendement : 79 % (litt : $86-88^\circ$, 85 %) (66).

- dérivé pipéridino : on continue comme ci-dessus mais le résidu, ici, solide est lavé à l'éther.

$F = 230^\circ$, rendement : 75 % (litt : $231-232^\circ$, 77 %) (12).

- dérivé pyrrolidino : le mélange abandonné une nuit, est additionné de méthanol, puis chauffé au bain-marie sous vide. Le résidu cristallin est essoré, lavé à l'éther puis recristallisé dans l'alcool isopropylique. $F = 171^\circ$, rendement 60% (litt : $173-174^\circ$, 75 %) (12).

- dérivé morpholino : le précipité blanc qui s'est formé est immédiatement essoré, puis recristallisé dans l'alcool absolu.

$F = 182^\circ$, rendement : 76 % (litt : $182-183^\circ$, 80 %) (12).

6) DERNIERES ETAPES DE PREPARATION

TABLEAUX

M E T H O D E A

greffage de la chaîne aminée avec $\text{Cl}-(\text{CH}_2)_n-\text{N} \begin{matrix} \diagup \text{R} \\ \diagdown \text{R} \end{matrix}$

Techniques : Cette méthode comprend deux variantes suivant que le chlorure est sous forme de base ou de chlorhydrate.

1. A partir du chlorhydrate. Dans un ballon muni d'un réfrigérant, une solution de 0,1 mole de phénol, 0,1 mole de chlorhydrate du chlorure d'alcoylamine et 0,2 mole de potasse dans un litre d'acétone est portée au reflux 12 heures. Le chlorure de potassium est essoré, le solvant est évaporé au bain-marie chaud, sous vide. Le résidu, généralement huileux, est traité par l'acide chlorhydrique dilué à 10 % puis par l'éther *. La solution aqueuse acide est lavée plusieurs fois par l'éther. A partir de ces extraits étherés, le phénol qui n'a pas réagi peut être récupéré.

La solution aqueuse est ensuite alcalinisée par de la soude diluée à 10 %. Le produit généralement huileux qui se forme est extrait à l'éther. Cet extrait étheré est lavé plusieurs fois par des petites quantités d'eau, séché sur sulfate de sodium sec, et évaporé soit partiellement soit complètement. Avec l'aide du vide, rendre le résidu basique aussi anhydre que possible.

Cette base ** est redissoute dans de l'éther anhydre (séché sur copeaux de sodium) : environ 100 ml. La solution étant maintenue froide, le chlorhydrate est précipité par barbotage d'acide chlorhydrique gazeux.

Une huile ou une gomme est obtenue, qui, après décantation de l'éther, est cristallisée dans un solvant approprié. Le

chlorhydrate obtenu est généralement très hygroscopique et doit être séché et gardé au sec.

* A ce moment, se forment parfois des cristaux de chlorhydrates peu solubles dans l'eau. Cas des corps du tableau V n°11, 12 & 14.

** Sous cette forme, le produit est quelquefois purifié : cas des corps : V : 10 & 7 ; VII : 6 ; VIII : 9, 11, 12 & 13 ; X : 1,2,3, 4,5,6 & 8.

2. A partir du chlorure sous forme base.

Technique : 0,1 mole de phénol est dissous dans du méthanol auquel est ajouté 0,1 mole de méthylate de sodium; le méthanol est chassé et remplacé par de l'alcool ou du benzène. Après addition de 0,1 mole de chlorure de dialcoylaminoalcoyle, on laisse refluer 2 heures. Le solvant est chassé et le résidu est traité comme ci-dessus.

Chlorhydrates préparés suivant la méthode A :

Série des monophénylcétones.

Tableau I : à partir de la P-HYDROXYACETOPHENONE.

- n° 2 p-(diéthylaminoéthoxy) acétophénone
- 3 p-(pipéridinoéthoxy) acétophénone
- 4 p-(pyrrolidinoéthoxy) acétophénone
- 5 p-(morpholinoéthoxy) acétophénone
- 6 p-(dibutylaminoéthoxy) acétophénone

Tableau I : à partir de l'O-HYDROXYACETOPHENONE.

- 7 o-(diéthylaminoéthoxy) acétophénone
- 8 o-(pipéridinoéthoxy) acétophénone

Tableau II : à partir de 1'HYDROXY-1 ACETYL-4 NAPHTALENE.

- n° 9 diméthylaminoéthoxy-1 acétyl-4 naphthalène
- 10 diéthylaminoéthoxy-1 acétyl-4 naphthalène
- 11 pipéridinoéthoxy-1 acétyl-4 naphthalène
- 12 pyrrolidinoéthoxy-1 acétyl-4 naphthalène
- 13 morpholinoéthoxy-1 acétyl-4 naphthalène
- 14 dibutylaminoéthoxy-1 acétyl-4 naphthalène

Tableau II : à partir de 1'HYDROXY-2 ACETYL-1 NAPHTALENE.

- 15 diéthylaminoéthoxy-2 acétyl-1 naphthalène
- 16 pipéridinoéthoxy-2 acétyl-1 naphthalène
- 17 morpholinoéthoxy-2 acétyl-1 naphthalène

Tableau IV : à partir de la P-HYDROXY-PROPIOPHENONE.

- 22 p-(diéthylaminoéthoxy)-propiophénone

Tableau IV : à partir de la DIHYDROXY-2,4 PROPIOPHENONE.

- 23 di(diéthylaminoéthoxy)-2,4 propiophénone
(ici les quantités de potasse et de chlorure d'alcoyl-amine ont été doublées).

Série des diphénylcétones.

Tableau V : à partir de la P-HYDROXYBENZOPHENONE.

- n° 2 p-(diéthylaminoéthoxy) benzophénone
- 3 p-(pipéridinoéthoxy) benzophénone
- 4 p-(pyrrolidinoéthoxy) benzophénone
- 5 p-(morpholinoéthoxy) benzophénone
- 6 p-(dibutylaminoéthoxy) benzophénone.

Tableau V : à partir de 1'HYDROXY-4 NITRO-4' BENZOPHENONE.

- 7 diéthylaminoéthoxy-4 nitro-4' benzophénone

Tableau V : à partir du (P-HYDROXYBENZOYL)-2 THIOPHENE

- n° 8 (p-diéthylaminoéthoxybenzoyl)-2 thiophène
- 9 (p-pipéridinoéthoxybenzoyl)-2 thiophène

Tableau V : à partir du P-PHENACETYLPHENOL

- 10 (diéthylaminoéthoxy)-4 phénacétyl-1 benzène
- 11 (pipéridinoéthoxy)-4 phénacétyl-1 benzène
- 12 (pyrrolidinoéthoxy)-4 phénacétyl-1 benzène

Tableau V : à partir de 1'HYDROXY-4 CHALCONE

- 13 diéthylaminoéthoxy-4 chalcone
- 14 pipéridinoéthoxy-4 chalcone

Tableau VI : à partir de 1'HYDROXY-3 XANTHONE

- 15 diéthylaminoéthoxy-3 xanthone
- 16 pyrrolidinoéthoxy-3 xanthone

Tableau VI : à partir de 1'HYDROXY-4' CHALCONE

- 17 diéthylaminoéthoxy-4' chalcone

(Série annexe des benzoates

Tableau VI : à partir de 1'ACIDE P-METHOXYBENZOIQUE

- 18 p-méthoxybenzoate de diéthylaminoéthyle
- 19 " " pipéridinoéthyle)

Série des pyrones α et γ .

Tableau VII : à partir de diverses HYDROXY-PYRONES ont été préparées :

n°	1	benzoyl-3 diéthylaminoéthoxy-4 phényl-6 pyrone-2
	2	diéthylaminoéthoxy-7 méthyl-3 chromone
	3	" flavone
	4	" hydroxy-5 flavone
	5	" tétraméthylène-1-2,3 chromone
	6	" " -3,4 coumarine (forme base)
	7	" méthyl-4 coumarine
	8	" phényl-4 coumarine

Tableau VIII : à partir de l'HYDROXY-4 COUMARINE, produit du commerce

	9	diméthylaminoéthoxy-4 coumarine
	10	diéthylaminoéthoxy-4 coumarine
	11	pipéridinoéthoxy-4 coumarine
	12	pyrrolidinoéthoxy-4 coumarine
	13	morpholinoéthoxy-4 coumarine
	14	dibutylaminoéthoxy-4 coumarine
	15	diéthylaminopropoxy -4 coumarine

Tableau IX : à partir des COUMARINES substituées par les groupements METHYL-3 ; PHENYL-3 ; BENZOYL-3 ; (PHENYL-1 ACETYL-2 ETHYL)-3 ; METHOXY-6 ou METHOXY-7.

	16	diéthylaminoéthoxy-4 méthyl-3 coumarine
	17	" phényl-3 coumarine
	18*	" benzoyl-3 coumarine
	19	" (phénacyl-1 acétyl-2 éthyl)-3 coumarine
	20	" méthoxy-6 coumarine
	21	" méthoxy-7 coumarine

* formule correspondant à une structure transitoire. La structure définitive est donnée page 59.

Tableau IX : à partir de la PHENYL-2 INDANEDIONE

n°22 diéthylaminoéthoxy-1 phényl-2 indanone

Série des indoles

Tableau X : à partir des P- et O--HYDROXYPHENYLINDOLES.

- n° 1 (p-diméthylaminoéthoxyphényl)-2 indole
- 2 (p-diéthylaminoéthoxyphényl)-2 indole
- 3 (p-pipéridinoéthoxyphényl)-2 indole
- 4 (p-pyrrolidinoéthoxyphényl)-2 indole
- 5 (p-morpholinoéthoxyphényl)-2 indole
- 7 (o-diéthylaminoéthoxyphényl)-2 indole
- 8 (o-pyrrolidinoéthoxyphényl)-2 indole.

M E T H O D E B

avec $\text{Br} - (\text{CH}_2)_n - \text{O} - \text{Ar}$

Technique : La solution benzénique (50 ml) de 0,02 mole de bromure et 0,05 mole d'amine secondaire est portée à reflux 3 heures *. La solution est ensuite agitée avec 0,02 mole de potasse et un peu de méthanol. Les solvants et l'amine en excès sont chassés sous vide. Le résidu est traité par de l'acide chlorhydrique dilué et de l'éther. Après décantation, la solution aqueuse est alcalinisée, extraite à l'éther. Par barbotage d'acide chlorhydrique gazeux dans l'extrait étheré sec, le chlorhydrate précipite.

* Les dérivés méthylés sont chauffés en tubes scellés.

Chlorhydrates préparés suivant la méthode B.

Série des monophénylcétones.

Tableau I : à partir du P-(BROMOETHOXY) ACETOPHENONE.

n° 1 p-(diméthylaminoéthoxy) acétophénone

Tableau III : à partir du P-(BROMOPROPOXY) ACETOPHENONE.

18 p-(diéthylaminopropoxy) acétophénone

19 p-(pipéridinopropoxy) acétophénone

Tableau III : à partir du (BROMO-3 PROPOXY)-4 ACETYL-1 NAPHTALENE

20 (diéthylamino-3 propoxy)-4 acétyl-1 naphthalène

21 (morpholino-3 propoxy)-4 acétyl-1 naphthalène

Série des diphenylcétones.

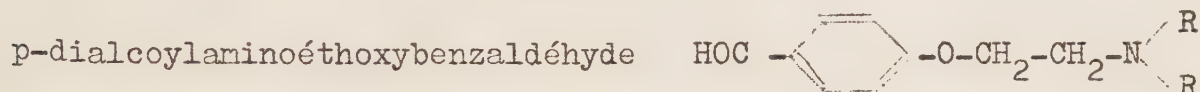
Tableau V : à partir du P-(BROMOETHOXY) BENZOPHENONE.

1 p-(diméthylaminoéthoxy) benzophénone.

M E T H O D E C

Préparation des dérivés camphrés.

En vue d'obtenir les deux dérivés diéthylamino et pyrrolidino, et éventuellement dibutylamino (voir § 3), nous avons préparé les matières premières suivantes :



$\text{N} \begin{matrix} \diagup \text{R} \\ \diagdown \text{R} \end{matrix}$	Eb	Méthode de préparat.	Rendement	Chlorhydrate
$\text{N} \begin{matrix} \diagup \text{Et} \\ \diagdown \text{Et} \end{matrix}$	$\text{Eb}_{0,3} = 145^\circ$	A_1 A_2	44,5 65	
$\text{N} \begin{matrix} \diagup \text{Bu} \\ \diagdown \text{Bu} \end{matrix}$	$\text{Eb}_{0,8} = 165^\circ$	A_1	12	
$\text{N} \begin{matrix} \diagup \text{ } \\ \diagdown \text{ } \end{matrix}$	$\text{Eb}_{1,5} = 165^\circ$	A_1	44	$\text{F} = 186^\circ$ (méthyléthyl- cétone)

Ces dérivés de l'hydroxybenzaldéhyde ont été, sous la forma base, purifiés par distillation sous vide.

M E T H O D E D

Préparation des indoles.

Les dérivés indoliques ont été préparés selon :

- la méthode A de réaction du chlorure de dialcoylaminoalcoyle sur 1'hydroxyphényl-2 indole, (page 87).

Tableau X : n° 1, 2, 4, 5, 7, 8.

- la méthode D₁ : synthèse de Fischer (page 79).

Tableau X : n° 2, 3 et le

4 : (p-dibutylaminoéthoxyphényl)-2 indole.

- la méthode D₂ : synthèse de Bischler (page 82).

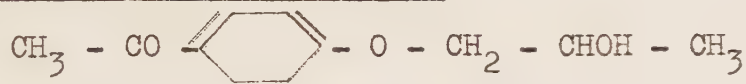
Tableau X : n° 2.

M E T H O D E E

Aryloxy-1 propanol-2

Technique : (65) Une solution de 2,8 moles de soude (112 g) dans 125 ml d'eau est ajoutée à 2,8 moles de phénol dissous dans 400 ml d'alcool.

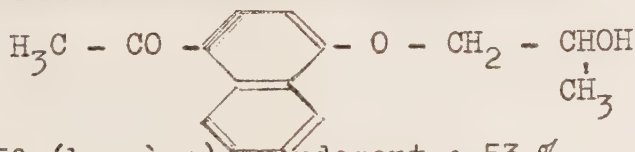
Pendant l'agitation et le reflux de la solution, 1,8 mole de chloro-1 propanol-2 est ajouté goutte à goutte 2 heures. Après 3 heures supplémentaires de reflux, le mélange réactionnel est laissé refroidir puis filtré. Le gâteau de sel est lavé avec un peu d'alcool. La majeure partie de l'alcool est distillée sous pression réduite. Le résidu est repris par un mélange éther-benzène, cette solution est traitée par de la soude diluée, lavée, séchée et partiellement évaporée. Le produit brut est recristallisé.

P-ACETYLPHENYLOXY-1 PROPANOL-2.

F = 115° (éther isopropylique), rendement 50 %.

Soluble dans la plupart des solvants organiques sauf l'éther de pétrole ; légèrement soluble dans l'eau

Analyse : C ₁₁ H ₁₄ O ₃ ,	Calc.	C 68,02	H 7,27
	Tr.	67,90	7,35

(ACETYL-4 NAPHTHYLOXY-1)-1 PROPANOL-2.

F = 115° (benzène), rendement : 53 %

Analyse : C ₁₅ H ₁₆ O ,	Calc.	C 73,75	H 6,60
	Tr.	73,77	6,54

(Nous avons su, par la suite, que ces deux corps étaient couverts par un brevet (102)).

TABLEAUX DES PRODUITS SOUMIS AUX ESSAIS BIOLOGIQUES

Dans ces tableaux sont relevés les produits devant être donnés aux essais biologiques.

Les analyses ont été faites par le Laboratoire de Micro-analyse du C.N.R.S. de la Chaire de Chimie Organique de la Faculté des Sciences de Lyon.

Sont indiqués, les méthodes de préparation, exposées dans ce chapitre, et leurs rendements en produits purs.

Les points de fusion sont pris au banc chauffant Köfler jusqu'à 260°; au-delà, ils sont pris au bloc Maquenne. Les points de fusion inscrits entre parenthèses correspondent à ceux donnés par la littérature dont nous donnons les références à la colonne "observations".

Ces points de fusion doivent être admis avec circonspection. Nous pouvons nous en rendre compte, lorsque nous relevons les indications de la littérature relatives à un même corps, comme par exemple, le chlorhydrate du chlorure de pipéridinoéthyle :

F = 181° (130), 196° (54), 206°, 5-8 (115), 229-30° (104), 231-232° (12).

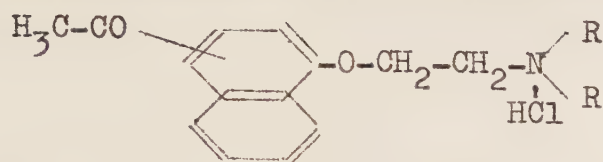
Ces variantes sont dues, pour beaucoup, à la grande hygroscopicité des chlorhydrates, qui rend d'ailleurs leur purification difficile.

Tableau 1

Chlorhydrate de dialcoylaminoéthoxy-n acétophénone $\text{CH}_3\text{-CO} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \text{C}_6\text{H}_4 \end{array} \text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N} \begin{array}{c} \text{HCl} \\ \\ \text{R} \\ \\ \text{R} \end{array}$									
N°	$\text{N} \begin{array}{c} \text{R} \\ \diagup \diagdown \\ \text{R} \end{array}$	n	Formule brute	Analyse Calc % Tr %	F	Solv. recr.	Mét. syn.	Rdt %	Observ. Référ.
1	$\text{N} \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{array}$	4	$\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{ClNO}_2$		170° (150°)	EtOH	B	26	(91)
2	$\text{N} \begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagup \diagdown \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	4	$\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{ClNO}_2$		154° (150°)	MeCOEt	A ₁	48	(91) (139)
3		4	$\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{ClNO}_2$		164° (169°)	MeCOEt + EtOH	A ₁	32	belles aiguil. (91)
4		4	$\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{ClNO}_2$	C 62,32 62,03 H 7,47 7,48 N 5,19 5,30	162°	MeCOEt	A ₁	46	fines aiguil.
5		4	$\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{ClNO}_3$		197° (199°)	MeCOEt	A ₁	50	flocons (91)
6	$\text{N} \begin{array}{c} \text{C}_4\text{H}_9 \\ \diagup \diagdown \\ \text{C}_4\text{H}_9 \end{array}$	4	$\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{ClNO}_2$	C 65,93 65,92 H 9,22 9,28	94° (128°)	éther + MeCOEt	A ₁		(91)
7	$\text{N} \begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagup \diagdown \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	2	$\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{ClNO}_2$	C 61,86 61,26 H 8,16 8,07	103°	acé- tone	A ₁	24	
8		2	$\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{ClNO}_2$	C 63,48 63,31 H 7,81 7,96 N 4,93 5,08	134°	MeCOEt	A ₁	30	

Tableau 2

Chlorhydrate de dialcoylaminoéthoxy-1 acétyl-n naphtalène



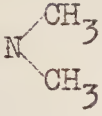
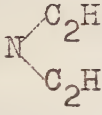
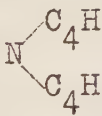
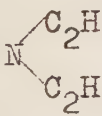
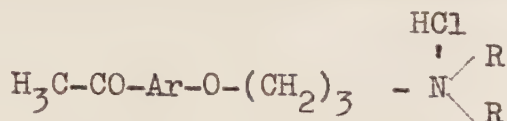
N°	N	n	Formule brute	Analyse Calc % Tr %	F	Solv. recr.	Mét. syn.	Rdt %	Observ. Réf.
9		4	$\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{ClNO}_2$	C 65,41 65,44 H 6,86 6,95 N 4,77 4,73	234°	EtOH- MeOH	A ₁		aiguilles incol.
10		4	$\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{ClNO}_2$	C 67,17 67,60 H 7,52 7,30 N 4,35 4,40	199°	MeCOEt + EtOH	"	70	crist. coton.
11		4	$\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{ClNO}_2$	C 68,34 68,50 H 7,24 7,26 N 4,19 4,23	190°	MeCOEt + EtOH	"	60	
12		4	$\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{ClNO}_2$	C 67,60 67,30 H 6,93 7,26 N 4,38 3,71	200°	MeCOEt + EtOH	"		feuillets
13		4	$\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{ClNO}_3$	C 64,38 64,10 H 6,60 6,52 N 4,17 4,37	222°	MeCOEt + EtOH	"	73	aiguill. prismatiques
14		4	$\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{ClNO}_2$	C 69,91 69,49 H 8,54 8,53 N 3,71 3,71	145°	MeCOEt + EtOH	"	52	
15		2	$\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{ClNO}_2$	C 67,17 67,01 H 7,52 7,58 N 4,35 4,30	114°	MeCOEt + EtOH	"	35	base (104)
16		2	$\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{ClNO}_2$	C 68,34 68,04 H 7,24 7,42 N 4,19 4,13	156°	MeCOEt	"	43	
17		2	$\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{ClNO}_3$	C 64,38 64,40 H 6,60 6,84	114°	EtOH	"	76	

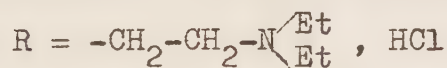
Tableau 111

Chlorhydrate de dialcoylaminopropoxy -1 acétyl-4 aryle



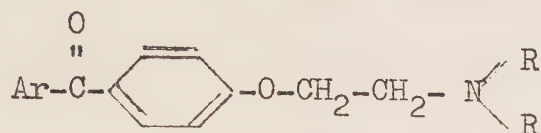
N°	Ar	$\text{N}^+\begin{matrix} \text{R} \\ \\ \text{R} \end{matrix}$	Formule brute	Analyse Calc % Tr %	F	Solvant recrist	Mét. syn.	Rdt %	Observ. Référ.
18		$\text{N}^+\begin{matrix} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{matrix}$	$\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{ClNO}_2$	C 63,03 63,06 H 8,46 8,34 N 4,90 5,10	140°	MeCOEt	B	77	(135)
19	"		$\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{ClNO}_2$	C 64,53 64,66 H 8,12 8,15 N 4,70 4,69	180°	MeCOEt + EtOH	"	78	
20		$\text{N}^+\begin{matrix} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{matrix}$	$\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{ClNO}_2$	C 67,94 67,68 H 7,80 7,85 N 4,17 4,19	156°	MeCOEt	"		
21	"		$\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{ClNO}_3$	C 66,76 65,15 H 7,07 7,18 N 4,10 3,88	204°	EtOH	"	50	

Tableau IV



N°	Formule développée	Formule brute	Analyse Calc % Tr %	F	Solvant recrist	Mét. syn.	Rdt%	Observ. Référ.
22	C_2H_5 CO-  -O-R	$\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{ClNO}_2$		150° (150°)	MeCOEt	A	50,5	(91) (122)
23	C_2H_5 CO-  -O-R	$\text{C}_{21}\text{H}_{38}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3$	C 57,66 58,96 H 8,76 8,46	158°	EtOH	"	20	

Tableau V



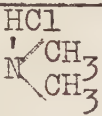
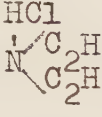
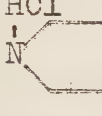
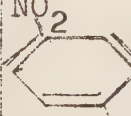
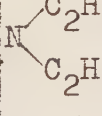
N°	Ar	N $\begin{matrix} \text{R} \\ \text{R} \end{matrix}$	Formule brute	Analyse Calc % Tr %	F	Solv. recr.	Mét. Rdt syn. %	Observ. Réf.
1			$\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{ClNO}_2$	C 66,76 66,61 H 6,59 6,41 N 4,58 4,46	162°	EtOH	B 25	synth. tube sc base = (4)
2	"		$\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{ClNO}_2$	C 68,36 68,08 H 7,25 7,15 N 4,19 4,31	140°	"	A ₁ 51	bâton prim. (4,138)
3	"		$\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{ClNO}_2$	C 69,45 69,34 H 6,99 7,01 N 4,05 4,24	178°	"	" 57	base = (4)
4	"		$\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{ClNO}_2$	C 68,76 68,75 H 6,58 6,46 N 4,22 4,21	160°	i-Pr-OH + i-Pr ₂ -O	" 40	
5	"		$\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{ClNO}_3$	C 65,60 65,63 H 6,37 6,36 N 4,02 4,05	149°	EtOH + i-Pr ₂ -O	" 16	base = (4,107)
6	"		$\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{ClNO}_2$	C 70,84 70,86 H 8,27 8,17 N 3,55 3,70	123°	acétone + i-Pr ₂ -O	" 30	base = (4)
7			$\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$	C 66,65 66,62 H 6,78 6,66 N 8,18 7,93	90°	EtOH	A ₂	chlo- rhydr. F=152°

Tableau V Bis

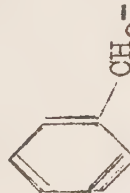
$ \begin{array}{c} \text{HCl} \\ \text{R} \\ \text{R}' - \text{C} \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \end{array} - \text{O} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{N} \begin{array}{c} \text{R} \\ \diagup \end{array} \begin{array}{c} \text{R} \\ \diagdown \end{array} \end{array} $									
N°	R'	N _R	Formule brute	Analyse Calc % Tr %	F	Solvant recrist.	Méth. synt.	Rdt %	Observ. Réf.
8		$\text{N} \begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagup \end{array} \begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagdown \end{array}$	$\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{ClNSO}_2$	C 60,07 59,98 H 6,52 6,50 N 4,12 3,97	144°	EtOH + i-Pr ₂ -O	A ₁	22	base 20
9			$\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{ClNSO}_2$	C 60,42 60,19 H 5,97 5,98 N 4,13 4,01	212°	EtOH	A ₁	33	
10		$\text{N} \begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagup \end{array} \begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagdown \end{array}$	$\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{ClNO}_2$	C 69,05 69,05 H 7,53 7,54 N 4,02 4,02	148°	i-Pr-OH	A ₁ A ₂	44 49	b:F=40° (éther) b:138
11	"		$\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{ClNO}_2$		164°	i-Pr-OH	A ₁	36	peu sol. /eau
12	"		$\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{ClNO}_2$	C 69,45 67,48 H 6,99 7,12 N 4,05 4,26	157°	EtOH + i-Pr ₂ -O	A ₁	9	peu sol. /eau
13		$\text{N} \begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagup \end{array} \begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagdown \end{array}$	$\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{ClNO}_2$	C 70,08 70,28 H 7,28 7,33 N 3,89 3,80	168°	EtOH + i-PrOH	A ₁	54	cristaux jaunes b : 50
14	"		$\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{ClNO}_2$	C 71,05 70,78 H 7,05 7,11 N 3,74 3,77	259°	EtOH	A ₁	33	cristaux jaunes

Tableau VI

N°	Formule développée	Formule brute	Analyse Calc % Tr %	F	Solvant recrist	Méth. synt.	Rdt%	Observ. Réf.
15		$C_{19}H_{20}ClNO_3$	C 65,61 65,50 H 6,38 6,49 N 4,03 4,01	210°	MeCOEt	A ₁	62,5	b:F=63°
16		$C_{19}H_{20}ClNO_3$	C 65,99 65,55 H 5,83 6,14 N 4,05 4,09	264°	"	A ₁	19	
17		$C_{21}H_{26}ClNO_2$	C 70,08 70,08 H 7,28 7,30 N 3,89 3,96	156°	acétone	A ₂	24	crist. jaunes b:=107
18		$C_{14}H_{22}ClNO_3$	C 58,36 58,26 H 7,62 7,62 N 4,85 4,86	140°	isopro- panol	A ₁	32	
19		$C_{15}H_{22}ClNO_3$	C 60,10 58,91 H 7,40 6,70 N 4,70 4,80	162°	"	A ₁	44	

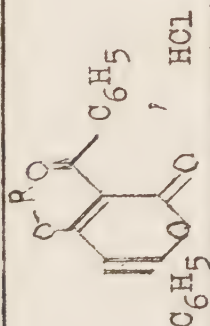
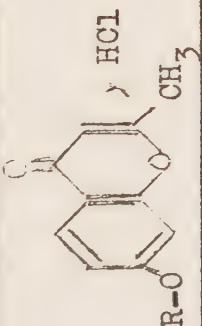
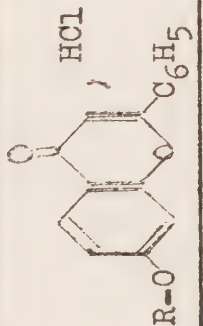
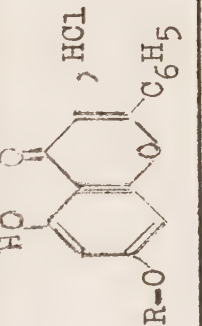
$R = -CH_2 - CH_2 - N \begin{matrix} Et \\ \diagup \\ Et \end{matrix}$							
N°	Formule développée	Formule brute	Analysc Calc % Tr %	F	Solvant recrist.	Méth. synt.	Observ. Réf.
1		$C_{24}H_{26}ClNO_4$	C 67,35 H 6,13 N 3,27	189°	éthanol	A ₁	44 aiguil.
2		$C_{16}H_{22}ClNO_3$	C 61,63 H 7,11	215°	EtOH + AcOEt	A ₁	71
3		$C_{21}H_{24}ClNO_3$	C 67,44 H 6,47 N 3,74	170°	éthanol	A ₁	76
4		$C_{21}H_{24}ClNO_4$	C 64,68 H 6,06	207°	éthanol	A ₁	49 crist. jaunes

Tableau VII (suite)

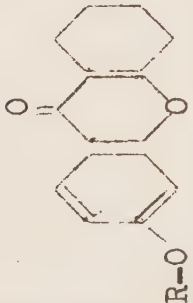
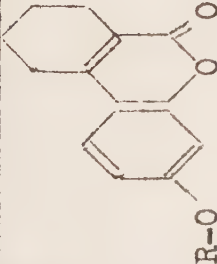
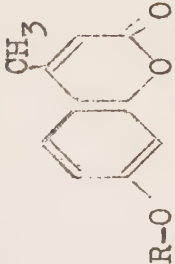
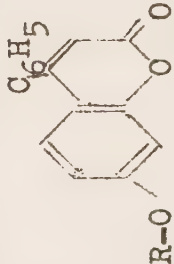
N°	Formule développée	Formule brute	Analyse Calc % Tr %	F	Solvant recrist	Méth. synt.	Rdt%	Observ Réf.
5	 <chem>R-Oc1ccc2c(c1)oc(=O)c3ccccc23</chem> , HCl	$C_{19}H_{26}ClNO_3$	C 64,74 64,99 H 7,45 7,75 N 3,98 3,87	257°	éthanol	A ₁		crist. duvet.
6	 <chem>R-Oc1ccc2c(c1)oc(=O)c3ccccc23</chem> (base)	$C_{19}H_{25}NO_3$	N 4,44 4,24	91°	alcool	A ₁	25	
7	 <chem>CC1=CC=C(C=C1)Oc2ccc3c(c2)oc(=O)c4ccccc34</chem> , HCl	$C_{16}H_{22}ClNO_3$	C 61,63 61,76 H 7,11 7,13 N 4,49 4,49	216° (213-5)	éthanol	A ₁	43	(81)
8	 <chem>Cc1ccc2c(c1)oc(=O)c3ccccc23</chem> , HCl	$C_{21}H_{24}ClNO_3$	C 67,44 67,10 H 6,47 6,43 N 3,74 3,87	186°	éthanol	A ₁	43	

Tableau VIII

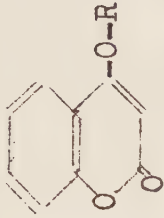
 Dialcylaminoalcoxy-4 coumarine									
N°	R	Formule brute	Analyse Calc % Tr %	F	Solvant recrist.	Méth. synt.	Rdt%	Observ.	
		$C_{13}H_{15}NO_3$	C 66,23 67,09 H 6,48 6,58	90°	éther	A_1		feuilletés	
9	" , HCl	$C_{13}H_{16}ClNO_3$	N 5,19 5,29	250°	MeOH + EtOH				
10		$C_{13}H_{20}ClNO_3$	C 60,45 60,40 H 6,77 6,88 N 4,70 4,82	176°	EtOH	A_1	54	flammèches	
		$C_{16}H_{19}NO_3$	C 70,31 70,10 H 7,01 6,90	96°	acétone + eau	A_1	45,5	belles aiguilles	
11	" , HCl	$C_{16}H_{20}ClNO_3$	N 4,52 4,39	192°	EtOH				

Tableau VIII (suite)

N°	R	Formule brute	Analyse Calc % Tr %	F	Solvant recrist	Méth. synt.	Rdt%	Observ. Réf.
		$C_{15}H_{17}NO_3$	.	110°	acétone + eau	A ₁		Belles aiguilles
12	" , HCl	$C_{15}H_{18}ClNO_3$	N 4,74 4,89	210°	éthanol			
		$C_{15}H_{17}NO_4$	C 65,44 63,49 H 6,22 6,14	130°	méthanol + eau	A ₁	25	Belles aiguilles
13	" , HCl	$C_{15}H_{18}ClNO_4$	N 4,49 4,55	233°	éthanol			
14	C_4H_9 N-CH ₂ -CH ₂ - C_4H_9 , HCl	$C_{19}H_{28}ClNO_3$	C 64,48 64,44 H 7,97 7,72 N 3,96 4,10	176°	éthanol	A ₁	54	flammèches
15	C_2H_5 N-(CH ₂) ₃ - C_2H_5 , HCl	$C_{16}H_{22}ClNO_3$	C 61,63 61,36 H 7,11 7,21 N 4,49 4,71	153°	alcool	A ₁	29	

Tableau IX

Diéthylaminoéthoxy-4 alcoyl-x coumarine * exception du n°18 classé sous forme base									
N°	R	x	Formule brute	Analyse Calc % Tr %	F	Solvant recrist	Méth. synt.	Rdt% Réf.	Observ. Réf.
16	-CH ₃	3	C ₁₆ H ₂₂ ClNO ₃	C 61,63 60,31 H 7,11 7,47 N 4,49 4,20	136°	éthanol	A ₁	59	
17	-C ₆ H ₅	3	C ₂₁ H ₂₄ ClNO ₃	C 67,44 67,28 H 6,47 6,40 N 3,74 3,70	175°	éthanol	A ₁		aiguilles
18	-CO-C ₆ H ₅ H ₂ O	3	C ₂₂ H ₂₅ N O ₅	C 68,91 69,33 H 6,57 6,47 N 3,65 3,65	243°	éthanol + méthanol	A ₁	73	aig. plates sel interne Chl F=305
19	$ \begin{array}{c} \text{CH}_2 \text{---} \text{CO} \text{---} \text{CH}_3 \\ \quad \diagup \\ \text{CH} \quad \text{C}_6\text{H}_5 \end{array} $	3	C ₂₅ H ₃₀ ClNO ₄	C 67,62 66,79 H 6,81 6,93	141°	benzène	A ₂	15	
20	-O-CH ₃	6	C ₁₆ H ₂₂ ClNO ₄	C 58,62 58,62 H 6,77 6,75 N 4,27 4,28	220°	éthanol	A ₁	49	aiguilles brillantes
21	-O-CH ₃	7	C ₁₆ H ₂₂ ClNO ₄	C 58,62 58,56 H 6,71 6,59 N 4,27 4,25	181°	éthanol	A ₁		aiguilles

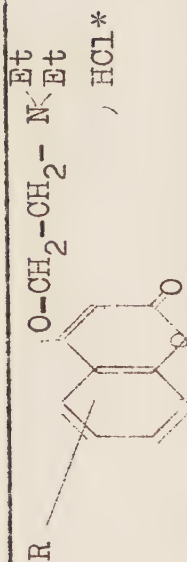


Tableau IX Bis

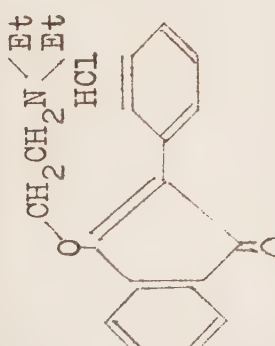
N°	Formule développée	Formule brute	Analyse Calc % Tr %	F	Solvant recrist.	Méth. synt.	Rdt%	Observ. Réf.
222		$C_{21}H_{24}ClNO_2$	C 70,47 70,63 H 6,76 6,99 N 3,91 3,94	200°	MeCOEt + MeOH	A ₁	38	cristaux prismatiques volumineux

Tableau X

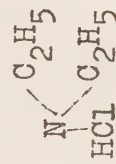
(Dialcoylaminoéthoxy-x phényl)-2 indole									
N°		x	Formule brute	Analyse Calc % Tr %	F	Solvant cristal	Méth. prép.	Rdt%	Observ. Réf. litt.
1		4	$C_{18}H_{20}N_2O$	C 77,10 76,60 H 7,19 7,08 N 9,99 9,89	188°	éthanol	A ₁	11	
2		4	$C_{20}H_{24}N_2O$	C 77,88 77,84 H 7,84 7,65 N 9,08 9,09	175°	"	A ₁ D ₁	75 16	feuillets argentés
		4	$C_{20}H_{25}ClN_2O$	N 8,12 8,20	160°	"	D ₂	14	feuillets brillants presque ins/eau
3		4	$C_{21}H_{24}N_2O$	C 76,74 76,99 H 7,32 7,44 N 8,39 8,34	183°	"	A ₁ D ₁	82 35	lamelles
		4	$C_{21}H_{25}ClN_2O$	N 7,86 7,80	266°	"			très peu soluble /eau
4		4	$C_{20}H_{22}N_2O$	C 78,39 77,94 H 7,24 7,17 N 8,94 9,14	180°	"	A ₁	54	

Tableau X Bis

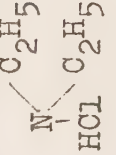
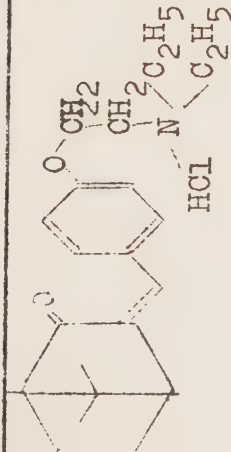
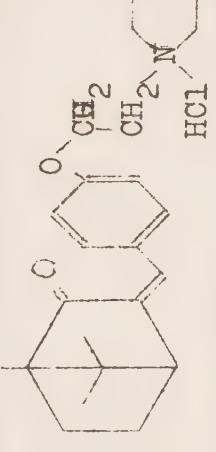
N°	R N R	x	Formule brute	Analyse Calc % Tr %	F	Solvant recrist	Méth. synt.	Rdt%	Observ. Réf.
5		4	$C_{20}H_{22}N_2O_2$	C 75,54 74,60 H 6,88 6,94 N 8,69 9,08	183°	Ethanol	A ₁	17	
		4	$C_{20}H_{23}ClN_2O_2$	N 7,81 7,72	164°	"			peu solu- ble /eau
6		4	$C_{24}H_{32}N_2O$	C 79,08 79,28 H 8,85 9,04	153°	"	D ₁	79	
		4	$C_{24}H_{33}ClN_2O$	N 6,91 6,89	220°	"			très peu soluble /eau
7		2	$C_{20}H_{25}ClN_2O$	C 69,66 69,43 H 7,31 7,23 N 8,12 7,97	214°	"	A ₁	68	légèrem. soluble /eau
8		2	$C_{20}H_{22}N_2O$	C 78,39 78,39 H 7,24 7,24 N 8,94 9,16	115°	"			feuilletés
		2	$C_{20}H_{23}ClN_2O$	C 70,05 69,79 H 6,76 6,92 N 8,17 8,16	220°	"	A ₁	14	légèrem. soluble /eau

Tableau XI

Formule développée	Formule brute	Analyse Calc % Tr %	F	Solvant cristal.	Prép.	Rdt %	Observ.
	$C_{23}H_{34}ClNO_2$	C 70,46 70,59 H 8,74 8,43 N 3,57 3,67	176°	Acétone	C ₁ C ₂	56 29	---av. NaOH ---av. NH ₂ Na
	$C_{23}H_{32}ClNO_2$	C 70,83 70,00 H 8,27 8,11 N 3,59 3,53	172°	MeCOEt	C ₂	25	

Chapitre V

CONSIDERATIONS SUR LES RELATIONS STRUCTURE - ACTIVITE

Introduction

Les dérivés dialcoylaminoalcoylaryles que nous avons synthétisés ont été soumis par le Docteur Chappet, pour chaque type d'activité pharmacologique recherchée, à plusieurs essais que nous décrirons brièvement. Des résultats obtenus, nous dégagerons l'essentiel.

Les activités dominantes que nous attendions étaient, selon la composition du reste aryle :

1. l'activité anesthésique locale,
2. l'activité antifibrillante,
3. les activités spasmolytique et coronarodilatatrice,
4. l'activité psychotrope provoquée par des corps ayant un effet :
 - sédatif,
 - relaxant,
 - psychostimulant.

Cependant, à ces activités fondamentales, viennent s'ajouter, comme nous l'avions annoncé page 21, des actions secondaires parfois utiles. C'est ainsi que nous trouvons chez les anesthésiques locaux des antifibrillants et des spasmolytiques.

1. ACTIVITE ANESTHESIQUE LOCALE

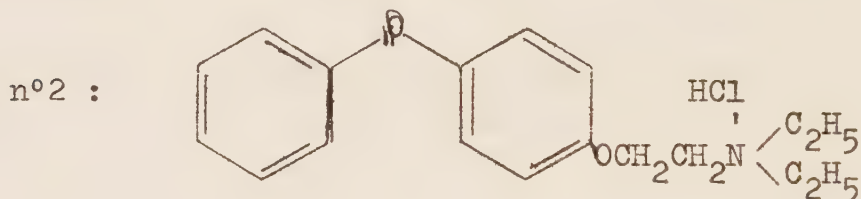
- Description des essais.

L'anesthésie locale de surface a été mesurée par la technique de L. Chance (24). Cette technique ne diffère de celle de Régnier que par l'emploi du cobaye à la place du lapin, et le nombre d'attouchements cornéens qui a été limité à 10.

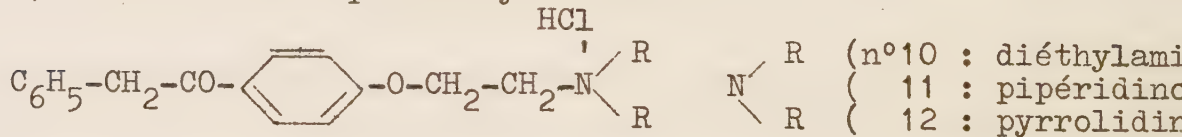
Deux gouttes d'une solution à 2 % du produit à essayer sont instillées sur la cornée du cobaye au temps 0. On compte le nombre d'attouchements, faits avec un crin monté, nécessaires pour entraîner au bout d'un temps donné le réflexe oculo-palpébral. Ce nombre est proportionnel au degré d'anesthésie. L'oeil droit étant traité, l'oeil gauche sert de témoin.

- Résultats. (corps des tableaux V et VI).

Par rapport au chlorhydrate de p-diéthylaminoéthoxybenzo-phénone pris comme prototype :



a) les dérivés du phénacétylbenzène



comprennent quelquefois des produits plus actifs (n° 10 et n° 11).

b) les dérivés xanthoniques, n° 15 et 16, ont une action beaucoup plus faible. Donc, une seconde liaison étheroxyde entre les deux cycles du n° 2 ou 4 ne semble pas favoriser l'activité.

c) les dérivés thiophènes ont des activités comparables à leurs isostères benzéniques n°2 et 4. Cette action est moins forte pour le dérivé diéthylamino, n°8, plus forte pour le dérivé pyrrolidino, n°9.

La notion de bioisostérie garde sa valeur dans cette série.

d) le dérivé nitré, n°7, donne un produit d'activité plus faible : le caractère hydrophile défavorable du groupe NO_2 semble prépondérant.

e) les vinylogues se comportent de façon contraire : les dialcoylaminoéthoxy-4' chalcone n°13 et 14 sont peu actifs et d'ailleurs peu solubles dans l'eau; le diéthylaminoéthoxy-4 chalcone, n°17, présente par contre une grande activité et devient l'un des corps les plus actifs de la série.

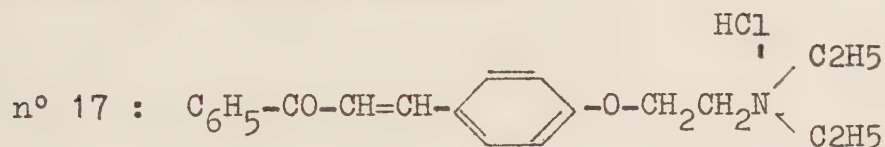


Tableau des activités comparées sur le test de Chance :

	Procaïne	n°9 et 11	n°2	Butacaïne	n° 17
Concentration des solutions	2 %	2 %	2 %	1,5 %	2 %
Activités comparées	1,3	2,0	2,2	2,4	2,5

2. ACTIVITE ANTIFIBRILLANTE

- Description des essais.

La technique utilisée est dérivée de celle de W.Schmitt (111). Le principe est le suivant : injection lente au cobaye, dans la veine jugulaire, d'une solution de chlorure de baryum à 2.10^{-3} ; quand les signes d'hyperexcitabilité myocardique apparaissent : extrasystoles ventriculaires isolées puis groupées, tachycardie ventriculaire puis irrégulière, ... on injecte le produit à étudier en solution 5.10^{-3} par voie intraveineuse ; on observe à l'électrocardiogramme (dérivation I ou III) les effets de la drogue.

- Résultats.

Malgré la présence d'un noyau camphre,

- le (p-diéthylaminoéthoxybenzylidène)-3 camphre présente une activité antifibrillante à peu près nulle.

- l'activité antifibrillante parait, dans notre série, avoir plus de rapport avec l'activité anesthésique. Ces deux actions croissent à peu près parallèlement (corps des tableaux V et VI) :

$$n^{\circ}16 < n^{\circ}15 < n^{\circ}8 < n^{\circ}2 < n^{\circ}4 < n^{\circ}10 < n^{\circ}12$$

Toutefois l'activité antifibrillante est cependant moins forte que celle de la quinidine.

Notons cependant, comme nous nous y attendions, que les dérivés du camphre, le dérivé diéthyl surtout, montrent des activités analeptiques respiratoires supérieures à celle du solucamphre. Mais leurs fortes activités convulsivantes rendent leurs coefficients thérapeutiques inférieurs.

3. ACTIVITES SPASMOLYTIQUE ET CORONARODILATATRICE

Introduction. Les activités spasmolytique et coronarodilatatrice se trouvent souvent ensemble dans des corps tels que la papavérine ou la khelline.

Avant de nous intéresser aux dérivés de l'hydroxy-4 coumarine et de la phénylindanedione, les plus actifs, nous avons synthétisé diverses pyrones dont seule l'action spasmolytique a été mesurée. Nous avons aussi relevé l'activité spasmolytique décelée chez certains anesthésiques locaux de la série des diphénylcétones dont la structure n'est pas sans analogie avec celle des pyrones.

Description des essais.

- Activité spasmolytique. L'activité spasmolytique d'une substance est mesurée suivant le procédé de Magnus en enregistrant les mouvements pendulaires d'un fragment d'intestin isolé de rat, en survie dans du tyrode aéré à 38°.

On détermine la dose minimum nécessaire au relâchement de 50 % du spasme provoqué par la contracture due au chlorure de baryum.

Les activités sont comparées à celle de la papavérine, prise égale à 1.

- Activité coronarodilatatrice. Cette action a été mesurée par la technique de Langendorff.

Par perfusion aortique - à pression (40 cm eau), température et degré hygrométrique constants du coeur de cobaye - on mesure le débit par comptage de gouttes. Le produit à essayer est, soit injecté en amont de la canule, soit dissout dans le liquide physiologique oxygéné. On compare à l'effet de la papavérine.

Dans le cas du coeur de lapin, on procède de même. Mais le produit à essayer et la papavérine sont dissouts dans le liquide de perfusion (pression : 60 cm eau).

Résultats. (voir corps des tableaux VII, VIII, IX).

a) Pyrones diverses.

Les dérivés diéthylaminoéthoxy-7, n°4 et 8, de la phényl-2 hydroxy-5 chromone et de la phényl-4 coumarine ont montré une activité presque moitié de celle de la papavérine.

Les dérivés cyclohexènes pyroniques présentent une grande différence d'activité :

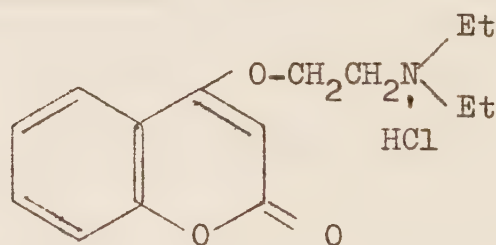
n° 5 : 1/4 de l'activité de la papavérine.

n° 6 : 1/50 " "

Le dérivé diéthylaminoéthoxy-4 benzoyl-3 phényl-6 pyrone-2, bien qu'ayant une structure proche de celle du diéthylaminoéthoxy-4 coumarine, n'a qu'une activité faible.

b) Dérivés de l'hydroxy-4 coumarine (prototype)

n° 10



Influence des substituants en 3.

L'activité antispasmodique augmente à mesure que le groupe substitué en 3 est plus important (masse plus grande et liposolubilité plus forte) :

			$\text{CH}_2\text{-COCH}_3$	
H-	$\text{CH}_3\text{-}$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{-}$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH-}$	
1	1,7	3,5	15	fois l'action de la papavérine.

Le chlorhydrate de diéthylaminoéthoxy-1 phénylindanone-3 ne présente pas une activité très forte du point de vue antispasmodique; son action coronarodilatatrice est cependant appréciable. Nous avons déjà mentionné - à titre de rapprochement - la bis-hydroxy-4 coumarine qui est vasodilatatrice mais n'est pas antispasmodique. Le composé n° 15, dérivant de la warfarine, a une activité égale à celle de la papavérine.

Ainsi semble se vérifier une analogie entre les dérivés dialcoylaminoalcoxy-4 coumarine (et -1 phénylindanone-3) possédant une action papavérinique et les dérivés de l'hydroxy-4 coumarine libre (et de la phénylindadione-1,3) anticoagulants.

Influence de la chaîne aminée.

- Au point de vue action antispasmodique elle va dans le sens :
morpholino = diméthylamino < pipéridino = pyrrolidino < diéthylamino < dibutylamino.

- Au point de vue action coronarodilatatrice :
diéthylamino = pipéridino = pyrrolidino = 0 < morpholino < diméthylamino < dibutylamino.

L'allongement de la chaîne diminue les activités.

Il n'apparaît pas y avoir dans cette série de parallélisme entre action coronarodilatatrice et action spasmolytique. Ces actions sont même inverses chez les dérivés méthoxy-6 et -7 (n° 20 et 21). Le dérivé phényl-3 (n°17) un des plus puissants spasmolytiques de la série a une action coronarodilatatrice douteuse.

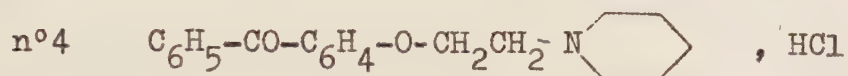
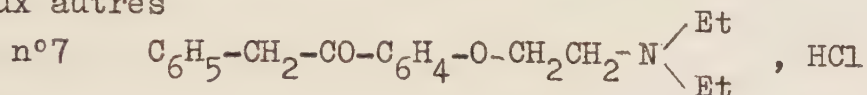
Tableau des activités spasmolytiques.

N° des composés (tableaux VIII, IX)	Action spasmolytique (papavérine = 1)
9	0,1
10	1
11	0,5
12	0,5
13	0,1
14	1
15	0,1
16	1,7
17	3,5
18	0,4
19	15
20	0,7
21	0,4
22	0,5

c) Dérivés des diphenylcétones anesthésiques.

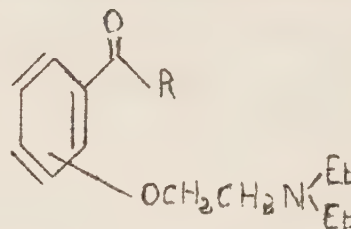
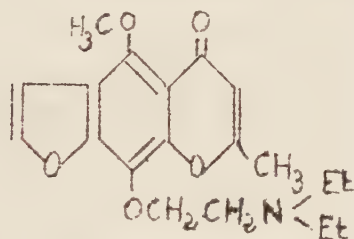
Les corps porteurs du radical dialcoylaminoalcoyle présentent souvent des activités à la fois antispasmodique et anesthésique.

Ainsi les corps n°2, 4, 7, 17 des tableaux V et VII ont été essayés : le prototype n° 2 et le plus puissant anesthésique le n° 17 de la série ont des activités presque égales à celles de la papavérine. Les deux autres



ont une action papavérinique puissante (1,7 et 2,5 fois la papavérine)

Ici nous devons faire le rapprochement entre la structure de la khelline ou de la néokhelline et celle ouverte des cétones.



Des chercheurs italiens (121) se sont inspirés de tels cycles potentiels (v.p.11) et ont préparé des dérivés para- et ortho-dialcoylaminoalcoxy ω-phénylpropiophénone ($\text{R} = -\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$). Ils ont trouvé des activités antispasmodiques et coronarodilatatrices parallèles.

D'ailleurs le chlorhydrate de l'o-(β-diéthylaminoéthoxy) phénylpropiophénone ou "Dialicor" est connu pour augmenter fortement le débit coronaire chez le chien et serait doué de bons effets antiangineux (119).

Conclusion. Selon Halpern(52) les esters d'amino-alcools sont souvent porteurs de propriétés antispasmodiques considérables, alors que les composants de ces esters, pris séparément, n'ont pas d'action sur le système nerveux central. Le participant acide déterminerait l'intensité de l'action.

Ces considérations, pensons-nous, peuvent aussi s'appliquer aux éthers oxydes aromatiques de dialcoylaminoalcoyle.

4. ACTIVITE PSYCHOTROPE

Sont psychotropes des corps possédant :

- des activités hypotonifiantes comme les aryloxy-1 propanols;
- des activités sédatives comme les dérivés des monophénylcétones ou les dérivés indoliques.

Chez quelques uns de ces derniers l'action peut s'inverser avec la dose et devenir psychostimulante.

Certains des tests décrits ci-dessous sont communs à ces diverses familles.

Description des essais.

- Action sur l'activité spontanée de l'animal.

Test de Chappel (25). Pendant un temps donné (5minutes) et pour plusieurs lots de trois animaux, le nombre d'oscillations d'une cage de faible inertie est lu sur un compteur transistor. L'indice d'activité est le rapport comptages lot traité / lot témoin.

- Action hypothermisante.

Test de Frommel (44). La température rectale moyenne d'un lot de huit rats, à jeun et au repos, est suivie pendant trois heures. On compare la chute maximale de température entre un lot témoin et un lot traité (injection de 50 mg/kg, par voie intrapéritonéale).

- Action potentialisatrice de la narcose.

Au cours de l'anesthésie générale, il existe une phase dangereuse : les pupilles sont dilatées, le pouls rapide, la pression artérielle élevée, la respiration irrégulière et spasmodique. Les psycholeptiques raccourcissent cette période et prolongent l'effet anesthésique.

Test de Courvoisier (31). Ce test est une application de l'observation précédente. Il mesure donc l'effet apporté par la substance

sur la phase d'induction de la narcose à l'éther et sur sa durée d'action.

- Action dépressive médullaire.

Test d'Azoulay (7). On compare les convulsions et la mortalité d'un lot de souris traitées par de la strychnine et par la substance étudiée, et d'un lot de souris traitées seulement par de la strychnine (2 mg/kg par voie intraveineuse).

- Action hypotonifiante.

Test de la traction de Julou et Courvoisier (30). On suspend des souris par les pattes antérieures à un fil tendu horizontalement. Tout animal qui ne parvient pas à effectuer en un temps donné un rétablissement qui amène au moins une des pattes postérieures à toucher le fil est considéré comme soumis à une action sédatrice.

Test de la tige tournante, " Rota Rod " de Kinnard (64). On dépose des souris sur un axe tournant à vitesse lente (20 t/mn) et on note le moment où les animaux se laissent entraîner par la tige, puis tombent.

Résultats.

Dérivés dialcoylaminoalcoxyphénylcétones.

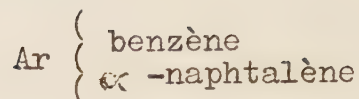
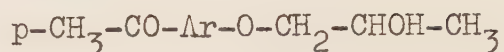
Nous attendions de ces dérivés une action sédatrice propre à certaines cétones. Cette action existe en effet chez la plupart de nos dérivés, mais de façon très nette chez deux d'entre eux.

Les corps n° 2 et n° 13 :

n° 2 : p-diéthylaminoéthoxyacétophénone,

n°13 : p-morpholinoéthoxy-1 acétyl-4 naphthalène,

provoquent une hypothermie notable (-2°C , à 50 mg/kg).

Aryloxy-1 propanol-2.

Le remplacement dans la famille chimique précédente de la chaîne alcoylaminoalcoyl par une chaîne isopropanol conserve une faible activité sédative. Mais l'action de la chaîne alcoolique semble être prépondérante et conférer à ces nouveaux produits une activité de relaxant musculaire. Les tests de Kinnard, d'Azoulay et de Julou montrent surtout pour le dérivé naphtyl une activité nettement hypotonifiante.

Nous avons su, par la suite, qu'un brevet avait été pris sur ces deux produits présentés comme relaxants musculaires et anticonvulsivants (102).

Dérivés indoliques.

Examen visuel du comportement de souris et de rats.

1 - Effet sédatif. Les 8 indoles injectés (par voie intrapéritonéale) aux doses faibles entraînent un effet sédatif, en particulier le dérivé (p-pipéridinoéthoxyphényl)-2 indole, n° 13, qui agit à raison de 15 à 30 mg/kg (souris).

Les dérivés ortho, n° 7* et 8, sont sédatifs à toutes doses.

2 - Effet psychostimulant : caractérisé par une stimulation "psychomotrice" : hyperactivité avec déplacements lents et incessants, mouvements de redressement et de circumduction de l'animal dans sa cage, hyperactivité aux stimuli, hyperagressivité (inconstante), spasticité avec rigidité prédominant à la queue et aux membres postérieurs.

* Pour l'(o-diéthylaminoéthoxyphényl)-2 indole, corps possédant une activité bradycardisante, un brevet a été pris par les Laboratoires du Dr Plantier.

De ce point de vue sont actifs dans l'ordre suivant en s'annulant :

p-(pyrrolidino-) $\cong$ p(diéthyl-) $\succ$ p(pipéridino-) $\succ$ p-(morpholino-) $\succ$ p(diméthyl-).

Les trois premiers sont actifs, le dérivé p-(diéthyl-) agit à raison de 30 à 40 mg/kg (souris) par voie intrapéritonéale. Mais les effets convulsivants peuvent accompagner les phénomènes de psychostimulation sauf pour le dérivé p-(morpholino) et les dérivés ortho.

Essai d'explication des résultats.

Notons tout d'abord une nette différence entre la solubilité des dérivés para et celle des dérivés ortho, sous forme de chlorhydrates. Certains chlorhydrates de dérivés para sont si peu solubles dans l'eau et même dans l'alcool que l'on a préféré les essayer sous forme base. Les dérivés ortho sont légèrement solubles dans l'eau.

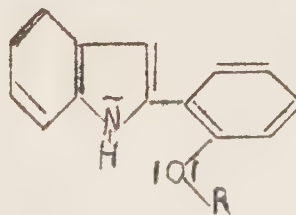
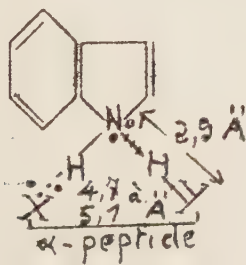
Nous constatons pour les dérivés ortho la disparition des effets psychostimulants et une toxicité moindre. Nous pouvons nous demander si ces deux caractères ne sont pas dus à l'encombrement en ortho de la chaîne dialcoylaminoalcoyle qui :

1. nuirait à l'attraction des forces de Van der Waals entre le substrat et la surface plane que présente tout l'ensemble phényl-indole.

2. empêcherait l'attachement de l'azote hétérocyclique au substrat par l'intermédiaire des liaisons hydrogènes.

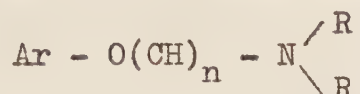
Cet attachement paraissant exagéré dans le cas des dérivés para.

(Explication inspirée du mécanisme supposé par Rydon, de l'action de méthylindoles sur *Salmonella typhi* (108).



CONCLUSION GENERALE

Après avoir donné un aperçu de l'importance du groupe aminoalcoyle dans la pharmacologie, de son rôle dans l'activité physiologique, nous avons indiqué les modèles qui nous ont inspirés dans la synthèse des dérivés dialcoylaminoalcoxyaryles.



Nous sommes donc partis de divers composés Ar-OH à fonction phénol. La transposition de Fries nous a donné des dérivés acétylés, benzoylés, phénylacétylés de divers phénols, polyphénols et coumarines.

A côté de la synthèse de Pechmann, la condensation thermique entre des phénols simples et des esters β cétoniques nous a été un moyen d'obtenir quelques pyrones γ . La méthode de Boyd-Robertson nous a permis d'accéder à des dérivés de l'hydroxy-4 coumarine.

En nous inspirant de la méthode d'E. Fisher (utilisation de phénylhydrazone) et de celle de Bischler (utilisation de phénacylaniline), nous avons ouvert quatre voies de préparation pour atteindre à partir d'hydroxyacétophénones, des (alcoylaminoalcoxyphényl)-2 indoles.

Par l'intermédiaire de dérivés benzylidéniques, nous avons trouvé une possibilité de lier un groupement hydrophile au camphre.

Dans ce travail systématique, nous avons finalement préparé plus d'une cinquantaine de substances aminées nouvelles et une quinzaine d'autres déjà connues (surtout sous forme base). A part quelques anesthésiques, toutes ces substances ont une action biologique originale.

A l'aide de quelques unes des considérations de structure-activité, exposées au début, nous avons pu apporter des variations de structures utiles.

Ainsi la notion d'isostérie - celle du benzène et du thiophène - nous a donné l'idée de créer des nouveaux corps actifs (anesthésiques).

Les considérations de solubilité (lipophilie) et de vinylogie ont attiré notre attention sur les groupes phényles et d'une manière générale sur les doubles liaisons conjuguées. Le passage des benzoates d'alcoylaminoalcoyle aux alcoylaminoalcoxyphénylcétones exalte, en effet, le pouvoir anesthésique. De même, les activités antispasmodiques et surtout anesthésiques sont améliorées lorsque nous passons des dérivés de l'acétophénone aux dérivés de la benzophénone.

D'autre part, la fonction cétone aromatique de ces divers corps, semble être un élément d'activité mais aussi de toxicité. La toxicité est d'ailleurs toujours diminuée pour les dérivés morpholinés.

Nous avons montré l'importance de la notion de récepteurs, l'union médicament-récepteur étant caractérisée par des exigences stéréochimiques bien déterminées.

Or, à partir de structures déjà éprouvées - que nous avons essayé d'améliorer - nous avons cherché le moyen d'atteindre ces récepteurs. Cette facilité nous était permise par l'association à ces structures du groupe dialcoylaminoalcoyle.

Etudions en effet les résultats obtenus dans chaque série:

1°) Chez les dérivés de l'acétylbenzène et de l'acétylnaphtalène ou ces squelettes carbonés sont susceptibles de toucher le système nerveux central, nous avons produit des corps à propriété tranquillisante, tels les chlorhydrates :

- p-(diéthylaminoéthoxy) acétophénone
- morpholinoéthoxy-1 acétyl-4 naphthalène.

2°) L'affinité qu'a montré le chlorhydrate de diéthylaminoéthoxybenzophénone pour le système nerveux périphérique est partagé par des dérivés de diphénylcétones tels que les chlorhydrates de

- diéthylaminoéthoxy-4 phénacétylbenzène
- p-(pyrrolidinoéthoxy) benzophénone
- diéthylaminoéthoxy-4 chalcone.

3°) Dans la série des dérivés du camphre, nous n'avons pas obtenu d'action antifibrillante intéressante; cependant le chlorhydrate de p-diéthylaminoéthoxybenzylidèncamphre montre, comme le camphre, une affinité pour les centres bulbaires d'où une action stimulante respiratoire.

4°) Les coumarines et les chromones, dont certaines sont connues pour leur action sur la fibre lisse, nous ont donné deux substances assez actives :

- le chlorhydrate de diéthylaminoéthoxy-4 phényl-3 coumarine environ 3 fois plus antispasmodique que la papavérine,
- le chlorhydrate de diéthylaminoéthoxy-1 phénylindanone-3 qui présente une action coronarodilatatrice intéressante, et une troisième très active :
- le chlorhydrate de diéthyléthylaminoéthoxy-4 (phényl-1 acétyl-2 éthyl)-3 coumarine.

5°) Les noyaux indoliques connus pour leur action psychotrope ont donné les dérivés qui présentent une action prédominante sans doute sur les formations diencéphaliques. Cette action se traduit par le double effet sédation-psychostimulation en dépendance de leur posologie.

Si grâce au reste lipophile, ces diverses substances possèdent des actions sélectives, leur portée doit être attribuée au reste dialcoylaminoalcoyle. Cette sélectivité paraît cependant justement diminuée par le rôle polyvalent de ce groupe hydrophile qui communique des activités, entre autres, anesthésiques, spasmolytiques à l'ensemble de ses dérivés.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

- 1 M. AKRAM et R.D. DESAI, Proc. Indian Acad. Sc., A 11, 149
- 2 G.F.H. ALLEN et C.V. WILSON, J. Am. Chem. Soc. 1943, 65, 611
- 3 H.S. ALLEN, J. Chem. Soc. 1918, 113, 389
- 4 R.E. ALLEN, F.P. PALOPI, E.L. SCHUMANN, M.G. VAN CAMPEN Jr, brevet
Brit : 822.854 (1959)
U.S. : 2, 914, 561-4 (1959)
- 5 A.F. AMES, D.E. AMES, C.R. COYNE, T. GREY, I.M. LOCKHART & R.S. RALPH
J. Chem. Soc. 1959, 3391
- 6 K. AUWERS, Ber, 1903, 36, 3896
- 7 L. AZOULAY, Thèse de Médecine, Lyon 1959
- 8 P.H. BELL et K.O. ROBLIN, J. Am. Chem. Soc. 1942, 64, 2905
- 9 K. BEYER, H. RUSSO, E. PARCH, E. TILLSON et G. SHNAER,
J. Pharmacol., 1947, 91, 272
- 10 A. BISCHLER, Ber., 1892, 25, 2860
A. BISCHLER et P. FIREMAN, Ber., 1893, 26, 1336
- 11 F.F. BLICKE & R.H. COX (eds), Medicinal Chemistry, 1956, 3
- 12 F.F. BLICKE & C.E. MAXWELL, J. Am. Chem. Soc. 1942, 64, 428 (v.134)
- 13 J.R. BOISSIER, Actualités pharmacologiques, 1959, 13, 37
- 14 (brevet : Bull. Off. de la prop. indust., 1961, 15, 310)
- 15 H.C. BRILL et C.F. COOK, J. Am. Chem. Soc. 1933, 55, 2062
- 16 E.C. BRITTON, C. MOYLE & F. BRYNER, brev. US, 2, 377, 751, juin 5 1945
- 17 J. BUCHI et X. PERLIA, Il Farmaco, ed. sc., 1963, 18, 197
- 18 A. BURGER, Medicinal Chemistry, 1951, 1, 15
- 19 N.P. BUU-HOI, Rec. Trav. Chim. Pays-Bas, 1950, 69, 1083
- 20 N.P. BUU-HOI, P. JACQUIGNON & F. PERIN, Bull. Soc. Chim. 1962, 1623
- 21 R.R. BURTNER, J. Am. Chem. Soc. 1949, 71, 2578
- 22 A. CALVAIRE et R. PALLAUD, C.R. Acad. Sci., 1962, 3194
- 23 T.P. CARNEY, Medicinal Chemistry, 1951, 1, 250
- 24 L. CHANCE, J. Pharm. Exp. Ther., 1944, 82, 203
- 25 C.I. CHAPPEL, J. Am. Ass., 1957, 46, 497
- 26 R. CHARLIER, Vasodilatateurs coronariens, 1961, pages 2, 10, 103,
105, 108, 140

- 27 R. CHARONNAT, Actualités pharmacologiques, 1953, 6, p.85 et 108
- 28 A.J. CLARK, The Mode of Action of Drugs on Cells, 1953
- 29 S.R. COOPER, ... Organic Syntheses, 1941, 21, 103
- 30 S.COURVOISIER, R.DUCROT & L.JULOU, Psycotropmc Drog.Milan, 1957,
p.373-391
- 31 S. COURVOISIER, Arch. Int. Pharm., 1953, 92, 305
- 32 O. DANN, Ber., 1948, 76, 419
- 33 G. DARZENS, C.R. Acad. Sci., 1911, 152, 1314
- 34 W. DAVEY et D.J. TIVEY, J. Chem. Soc. 1958, 1233
- 35 J.S.H.DAVIES, F.SCHEIMANN & H.SUSCHITZKY, J.Org.Chem., 1958, 23, 307
- 36 W. DICKMANN, Ann. Chem., 1901, 317, 109
- 37 L. EASSON et E. STEDMAN, Biochem. J., 1933, 27, 1257
- 38 P. EHRLICH et J. MORGENROTH, Studies in Immunity (traduction)
1910, p. 24-47
- 39 H.R. EISENHAEVER et K.P. LINK, J.Am.Chem.Soc. 1953, 75, 2046
- 40 F. FEIST, Ann. Chem. 1890, 257, 253
F. FEIST, Ber, 1892, 25, 340 et 1069
- 41 E.J. FELLOWS et E.MACKO, J.Pharm & Exper.Therap. 1951, 103, 306
- 42 E. FISCHER, Ber. 1886, 19, 1563
- 43 E. FISCHER, Ber. 1894, 27, 2989
- 44 E. FROMMEL, Thérapie, 1960, 15, 1175
- 45 S. GABRIEL, Ber, 1885, 18, 3470
- 46 J.E. GARDEN, N.F.HAYES & R.H.THONSON, J.Chem.Soc., 1956, 3317
- 47 J.H. GARDNER & E.O. HAENNI, J. Am.Chem.Soc. 1931, 53, 2763
- 48 J.A. GAUTIER, J.RENAULT & J.RABIAN, C.R.Acad.Sci, 1955, 240, 2155
- 49 A. GERO et V.J. REESE, Science, 1956, 123, 100
- 50 M.W. GOLDBERG et A.I. RACHLIN, brevet US. 2, 668-813 (1954)
- 51 H.C. GRIMM, Naturwissneschaften, 1929, 17, 535
- 52 HALPERN, Arch. Int. Pharmacody, 1938, 59, 149
- 53 M. HASHIMOTO et M. OHTA, Nippon Kagadu Zaeshi, 1959, 80, 212
- 54 R. HAZARD, J. CHEYMOL, P. CHABRIER, ECORTEGGIANI, Bull. Soc. Chim.
1951, 209 et 212
- 55 A. HEATHCOTE et E. NASSAU, Lancet, 1951, i, 1255
- 56 W.E. VAN HEYNINGEN, Bacterial Toxins, Oxford, Blackwell, 1950

- 57 A. HOFFMANN, F. TROXLER, *Experientia*, 1959, 15
- 58 P. HOLTON et H.R. ING, *Brit. J. Pharmacol.*, 1949, 4, 190
- 59 W. HUCKEL, *Z. Electrochem.* 1921, 27, 305
- 60 R.HUNT & R.R.RENSHAW, *J.Pharmacol & Exper.Therap* 1925,25,315-55
H.R.ING et W.M. WRIGHT, *Proc.Roy.Soc.*, 1933, 114, 48-63
- 61 P. JULIAN, E.W. MEYER, A MAGNAN & W. COLE; *J. Am. Chem. Soc.*
1945, 67, 1203
- 62 H.P. KAUFMANN, *Médicaments de synthèse*, 1957, p. 27 et 200
- 63 K.KINDLER, H.OELSCHLAGER & P.HENRICH, *Arch.Pharm*, 1954, 287, 210
- 64 W. KINNARD, *Journal Pharm. Exp. Ther.*, 1958, 122, 7813
- 65 J.F. KERWIN, G.C. HALL, F.J. MILNES, I.H. WITT, R.A. Mc LEAN
J.Am. Chem. Soc., 1951, 73, 4162
- 66 H.C. KLEIN et I.A. KAYE, *J. Am. Chem. Soc.*, 1948, 70, 1283
- 67 J. KLOSA, *Arch. Pharm.*, 1955, 288, 356
J. KLOSA et H. STARKE, *Brev. Ger (East)* 14, 639, Août 24. 1958
- 68 D.E. KOSHLAND Jr,*Proc. Nat. Acad. Sc US.* 1958, 44,98
- 69 St V. KOSTANECKI et V. LAMPE, *Ber*,1904, 37, 774
St V. KOSTANECKI, J. TAMBOR, *Ber*, 1899, 32, 1924
- 70 A. KOTZ, *Ann. Chem.* 1905, 342, 306
- 71 E. KUGLER, thèse université Zurich, 1945
- 72 R. KUHN, WEYGAND et MOELLER, *Ber.* 1943, 76, 1044
- 73 J. LA BARRE, *Ann. Inst. Pasteur*, 1955, 100, 418
- 74 P. LAUGER, *Schweiz und Wschr*, 1943, 73, 402
- 75 I. LANGMUIR, *J. Am. Chem. Soc.*, 1919, 41, 868 et 1543
- 76 J. LECOMTE, H.MAZZELLA et E. VANREMOORTERE, *Arch. int. Physiol.*
1952, 60, 8
- 77 J. LEVY & B. TCHOUBAR, *Actualités pharmacologiques*, 1952,5,149
- 78 J. LEVY, *Actualités pharmacologiques*, 1959, 12, 193
- 79 K.P.LINK, M.SAIDMAN & D.N.ROBERTSON, *J.Am.Chem.Soc.*,1950, 72,5194
- 80 A. MARXER, *Helv. Chim. Acta*, 1941, 24, 215 E
- 81 I.E. MASSARANI, *Il Farmaco*, Ed. Sc., 1957, 12, 691-4
- 82 Ch. MENTZER, *Bull. Soc. Chim.*, 1948, 30, 384
- 83 Ch. MENTZER, *Actualités pharmacologiques*, 1950, 2, 166
- 84 Ch. MENTZER, D. MOLHO et P.VERCIER, *C.R.Acad.Sc.*, 1951, 232, 1488

- 85 Ch. MENTZER et D. PILLON, C.R. Acad.Sc., 1952, 234, 444
- 86 Ch. MENTZER, C.R. Acad. Sc., 1951, 232, 1488
- 87 M. MERCIER, Thèse Ingénieur Docteur, Lyon, 1958
- 88 H. MEYER, Arch.Exper.Pathol.Pharmakol, 1899,42,109,1901,46,338
- 89 D. MOLHO & L. MOLHO-LACROIX, Bull.Soc.Chim.Biol. 1950, 32, 969
 " " C.R.Soc.Biol., 1952, 146, 730
- 90 D. NACHMANSOHN, Bull.Soc.Chim.Biol., 1963, 45, 41
- 91 H. NAJER, P. CHABRIER, R.GIUDICELLI, Bull.Soc.Chim. 1956, 1676
- 92 K. NAKAZAWA & S. BABA, J. Pharm.Soc. Japan, 1955, 75, 378-81
- 93 F. NATHANSON, Ber., 1893, 26, 2576
- 94 OVERTON, Arch. Ges. Physiol., 1902, 92, 115
- 95 H. PACHECO, Bull. Soc. Chim., 1960, 95
- 96 H. PACHECO, C.R. Soc. Biol., 1950, 144, 10-13
- 97 H. PACHECO et R. GATTO, Bull. Soc. Chim., 1960, 95
- 98 L. PAULING, The Nature oh Chemical Bond, 1940, 2, 265
- 99 L. PEAL et M. KARP, Anesthésiol, 1954, 15, 637-40
- 100 W.H. PERKIN, J. Chem. Soc., 1885, 47, 277
- 101 C.C. PFEIFFER, Science, 1948, 107, 94
- 102 PFIZER, Corporation Bull. Off. Prop. Ind., 1962, 6, 85
- 103 D. PILLON, Bull. Soc. Chim., 1954, 19
- 104 P. PRATESI, Ann. Chim. farm.(Supp. Farm. ital.), 1938, 63
- 105 G.M. ROBINSON et R. ROBINSON, J. Chem. Soc., 1918, 113, 639
- 106 K.W. ROSENMUND et W. SCHNURR, Ber., 1903, 36, 3896
- 107 G.V. ROSSI et J.D. AVELLINO, Am. J. Pharm., 1957, 129, 324-31
- 108 H.R. RYDON, Bull. Soc. Chim. biol., 1948, 30, 788
- 109 M. SAIDMAN, D.N. ROBERTSON et K.P. LINK, voir 79
- 109^b P. SCHENONE, G. MINARDI, Il Farmaco, 1962, 17, 292
- 110 J.SCHMITT, M.SUQUET, G.CALLET, R.RAVEUX, Bull.Soc.Chim. 1962,446
- 111 W. SCHMITT, Arch. int. Pharmaco, 1960, 127, 163
- 112 J. SCHMUTZ, Helv. Chim. Acta, 1953, 36, III, 620
- 113 F.W. SCHUELER & C.HANNA, Arch.intern.pharmacodynamie,1951,88,351
- 114 F.W. SCHUELER, Science, 1952, 115, 548
- 115 F.W. SCHUELER, Chemobiodynamie and Drug. Design., 1960, p. 510

- 116 R.D. SCHUETZ, brevet : U.S. 2, 768, 165, oct. 23. 1956
- 117 SNELL et Coll., J. Biol. Chem., 1945, 159, 273
- 118 A. SONN, Ber., 1917, 50, 1300
- 119 L. SORRENTINO et M.DI-ROSA Médecine & Hygiène, 1962, 541, 232
- 120 R.TEOULE, G.GRENIER, H.PACHECO & J.CHOPIN, Bull.Soc.Chim.1961,546
- 121 L. TURBANTI, C.S.TAURO, G.GARZELLI, Il Farmaco Ed.Sc,1963,18,149
- 122 G. VALETTE, Précis de pharmacodynamie, 1959, 27
- 123 " " 40
- 124 " " 186
- 125 " " 199
- 126 " " 316
- 127 H. VEDSTRA, Biochimica & Biophysica Acta, 1947, I, 364-375
- 128 P. VERCIER, Thèse Doct. es Sciences, 1952
- 129 A.I. VOGEL, Pratical Organic Chemistry, 1957, p. 854 et 677
- 130, P.J. WADIA, T.C. ASTHANA, N. ANANO et M.L. DHAR,J.Sc.Ind.Research
1958, 17 B, 11
- 131 P.G. WASER, Curare and Curare like agents,Elsevier, Amsterdam
1959, 218
- 132 I.B. WILSON et F. BERGMANN, J. Biol.Chem., 1950, 186, 683
- 133 C.A. WINTER, J. Pharm. Exp. Ther., 1951, 103, 93
- 134 J.B. WRIGHT, H.G. KOLLOFF et J.H. HUNTER, J. Am. Chem. Soc.,
1948, 70, 3098
- 135 H.B. WRIGHT et M.B. MOORE, J.Am.Chem.Soc., 1951, 79, 2281
- 136 H.B. WRIGHT et M.B. MOORE, J.Am.Chem.Soc., 1954, 76, 4396
- 137 E. ZAIMIS, Curare and Curare like agents, Elsevier, Amsterdam,
1959, 191
- 138 V.A. ZASOSOV, E.I.METEL'KOVA et S.N. MILOUANOVA, Zh obshch, Khim,
1956, 26, 2499
- 139 Soc. Anon. pour l'Ind. Chim. à Bâle, brevet Ger. 558.647, (1930)

TABLE DES MATIERES

<u>CHAPITRE I</u>	<u>Pages</u>
Introduction à l'étude des relations structure- activité	1
<u>CHAPITRE II</u>	
Idées directrices pour la synthèse des dérivés dialcoyl-, et cycloalcoyl-aminoalcoxyaryles actifs	24
<u>CHAPITRE III</u>	
Principes des synthèses des dérivés dialcoyl- et cycloalcoyl-aminoalcoxyaryles	45
<u>CHAPITRE IV</u>	
Partie expérimentale	61
Tableaux	97
<u>CHAPITRE V</u>	
Considérations sur les relations structure-activité	113
CONCLUSION	126
INDEX BIBLIOGRAPHIQUE	129



DEUXIEME THESE

Propositions données par la Faculté

L'HYDROBORATION

Vu :

Les Membres du Jury,

M.M. J. CHOPIN

H. PACHECO

J. DREUX

Vu et approuvé :

Le Doyen de la Faculté des Sciences,

J. BRACONNIER

Vu et accordé le permis d'imprimer :

Lyon, le 25 Juin 1964.

Le Recteur,

Président du Conseil de l'Université,

P. LOUIS

